Synthese isochinolinalkaloid-ähnlicher Verbindungen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG
DER PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
vorgelegt der
PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II
der Universität Zürich

von

MARC ANDRE SIEGFRIED

von Zofingen

1979

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

ok Gotthard Zürich
1978

Synthese isochinolinalkaloid-ähnlicher Verbindungen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG
DER PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
vorgelegt der
PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II
der Universität Zürich

von

MARC ANDRE SIEGFRIED
von Zofingen

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner lieben Frau

und meinen lieben

Eltern in Dankbarkeit

gewidmet.

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. A.S. Dreiding

danke ich für das Interesse und die anregende Kritik, die er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Meinen Kollegen im Labor danke ich für die vielen Hinweise und Hilfeleistungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Max Rey, von dem ich in zahlreichen Diskussionen viele Anregungen erhalten habe, sowie Herrn Hans Hilpert, der im Labor mit viel Geschick bei den experimentellen Arbeiten mitgewirkt hat.

Herrn Dr. Kurt Hermann danke ich für das sorgfältige Durchlesen der Arbeit.

Für die mit viel Geduld und Sorgfalt ausgeführte Reinschrift möchte ich auch Frau Ruth Rey herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	PROBLEMSTELLUNG	15
2.	EINLEITUNG	15
2.1.	Ursache der Parkinsonschen Krankheit und Modellvorstellung über die Wirkungsweise dopaminerger Substanzen	16
2.2.	Synthese von 1,1'-Biisochinolinen	17
2.2.1.	C(1)-Verknüpfung von Isochinolinen	18
2.2.1.1.	Reduktive Dimerisierung	18
2.2.1.2.	Weitere Dimerisierungsmethoden	22
2.2.2.	Doppelte Bischler-Napieralski-Kondensation von Bis-(2-aryläthyl)-oxamiden	24
2.2.3.	Reduktion von 1,1'-Biisochinolinen	25
2.3.	C(1)-C(1')-Spaltung von 1,1'-Biisochinolinsystemen	27
2.3.1.	Spaltung unter oxydativen Bedingungen	27
2.3.2.	Spaltung unter nicht oxydativen Bedingungen	30
2.4.	Intramolekulare oxydative Aryl,Aryl-Verknüpfung von 1-Benzylisochinolinen	31
2.4.1.	Phenoloxydation	34
2.4.2.	Oxydative Monophenolkupplung	38
2.4.3.	Nicht phenolische oxydative Kupplung	40
2.4.4.	Kupplung via para-Chinolacetate	52
3.	EIGENE ARBEITEN	57
3.1.	Einleitung	57
3.2.	Reduktion des Tetrahydrobiisochinolins **5**	59
3.3.	N,N'-Disubstituierte Octahydrobiisochinoline	61
3.4.	Tetraphenole	65
3.5.	N,N'-C_2-überbrückte-Octahydrobiisochinoline (Diisochinopyrazine)	66

3.6.	Oxydative Kupplung	75
3.6.1.	Resultate	75
3.6.2.	Bildung der Kupplungsprodukte	79
3.6.3.	Strukturableitung der Kupplungsprodukte	82
3.7.	Zielprodukte	86
3.8.	Oxydative Spaltung	87
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	90
4.1.	Allgemeines	90
4.2.	N,N'-Bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)äthyl]-oxamid (4)	93
4.3.	6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin (5)	93
4.4.	meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8)	94
4.5.	racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8)	96
4.6.	meso-2,3,13,14-Tetramethoxy-5,6,7,9,10,11,15b,15c-octahydro-8H-diisochino[2,1-c:1',2'-e]imidazol (meso-9)	98
4.7.	racemo-2,3,13,14-Tetramethoxy-5,6,7,9,10,11,15b,15c-octahydro-8H-diisochino[2,1-c:1',2'-e]imidazol (racemo-9)	98
4.8.	meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-10)	99
4.9.	racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-10)	100
4.10.	meso-2,2'-Dimethyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-11)	101
	a) Via 2,2'-Dimethyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolinium-di-p-tolyl-sulfonat (12) durch $NaBH_4$-Reduktion	101
	b) Durch reduktive Methylierung von meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8)	102

4.11.	racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3'4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-11)	103
4.12.	Versuch zur reduktiven Methylierung von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) mit $CH_2O/NaBH_3CN$	104
4.13	Reduktiv methylierende Fragmentierung von racemo- und meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) und (meso-8) unter Leuckart/Wallach-Bedingungen	106
4.14.	2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (13) durch reduktive Methylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4,-tetrahydroisochinolin (14)	107
4.15.	6,6',7,7'-Tetrahydroxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (16 · 2HBr)	107
4.16.	meso-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (meso-17 · 2HBr)	108
4.17.	racemo-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (racemo-17 · 2HBr)	109
4.18.	meso-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (meso-18 · 2HBr)	109
4.19.	meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetraäthoxycarbonyloxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-19)	110
4.20.	racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetraäthoxycarbonyloxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-19)	111
4.21.	meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-20)	113
4.22.	racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-20)	114
4.23	meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (meso-21)	115

4.24. racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (racemo-21) 116

4.25. meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (meso-22) 117

4.26. racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino-[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (racemo-22) 118

4.27. Oxydationen mit Vanadiumoxytrifluorid (VOF_3) 119

4.27.1. Oxydation von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) 120

4.27.2. Oxydation von meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-11) 120

4.27.3. Oxidation von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-11) 122

4.27.4. Oxydation von meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (meso-22) 124

4.27.5. Oxydation von racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (racemo-22) 126

4.28. racemo-5,6,7,8-Tetrahydroxy-1,12-dimethyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodibenzo-[de,gh]-1,10-phenanthrolin-dihydrobromid racemo-32 · 2HBr) 127

4.29. racemo-1,12-Aethano-5,6,7,8-tetrahydroxy-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodibenzo-[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-33) 128

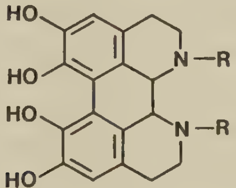
4.30. Oxydative Spaltung von meso- und racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-10 und racemo-10) 129

4.31. Oxydative Spaltung von meso- und racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-20 und racemo-20) 129

4.32.	2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (36)	130
	a) Durch Hydrierung von 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoracetat (34)	130
	b) Durch Aethoxycarbonylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (14 · HCl)	131
4.33.	2-Aethoxycarbonyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (38)	132
5.	ZUSAMMENFASSUNG	133
6.	LITERATURVERZEICHNIS	135

1. PROBLEMSTELLUNG

Durch die klinische Anwendung verschiedener Aporphinalkaloide zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit [1] und in der Krebstherapie [2] haben in letzter Zeit die Synthesen dieser und verwandter heterocyclischer Systeme grosse Bedeutung erlangt [3]. Aufgrund gewisser Modellvorstellungen über Struktur/Aktivitäts-Beziehungen solcher Verbindungen haben wir uns die Synthese von Dibenzophenanthrolinen des Typs 1 als potentielle Dopaminrezeptor-Agonisten zum Ziel gesetzt.



1

2. EINLEITUNG

Hier soll kurz auf die physiologischen Hintergründe der Parkinsonschen Krankheit, auf die Modellvorstellung über die Wirkungsweise dopaminerger Substanzen (Abschnitt 2.1) sowie auf einige, im Zusammenhang mit unserer Synthese wichtigen chemischen Arbeiten aus der Literatur (Abschnitt 2.2 bis 2.4) eingegangen werden. Im Abschnitt 3 berichten wir über unsere Erfahrungen bei den Synthesen von 1 (R=CH_3 und R=$-CH_2CH_2-$).

2.1. Ursache der Parkinsonschen Krankheit und Modellvorstellung über die Wirkungsweise dopaminerger Substanzen

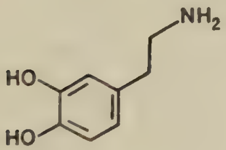
Neurotransmitter sind Substanzen, die einen Nervenimpuls an der Kontaktstelle (Synapse) zweier Nervenzellen (Neuronen) von einer Nervenzelle auf die andere (Rezeptorzelle) übertragen. Diese Substanzen werden an den Nervenendigungen in den synaptischen Vesikeln gespeichert [4].

Neben Acetylcholin stellt Dopamin (2) eine für die koordinierte motorische Aktivität wichtige Transmittersubstanz dar. Es wird heute allgemein angenommen, dass die Parkinsonsche Krankheit, welche sich unter anderem durch unkontrollierte Schüttelbewegungen und Versteifung der Extremitäten sowie Verzögerung der Initiierung von Bewegungen äussert, auf die Degeneration einer Gruppe dopaminerger Neuronen zurückzuführen ist. Diese Neuronen verlaufen von der Hirnbasis, aus der substancia nigra, in die im Hirnzentrum gelegenen Basalganglien. Ihre Degeneration führt infolge des an ihren Synapsen nur noch ungenügend ausgeschütteten Dopamins (2) zu einer Störung des dopaminergischen Mechanismus. Die normale Funktion der dopaminergen Rezeptorzellen lässt sich durch Zufuhr von Dopamin (2) annähernd wieder herstellen[1)] [5].

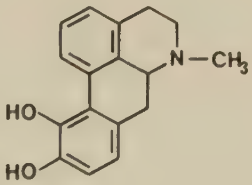
---

1) Die klinische Behandlung der Parkinsonschen Krankheit erfolgt heute hauptsächlich durch massive Verabreichung von L-Dopa, welches teilweise in das Gehirn gelangt und dort zu Dopamin decarboxyliert wird. Um die Decarboxylierung von L-Dopa zu Dopamin vor Erreichen der Blut-Hirn-Schranke zu unterdrücken (Dopamin kann im Gegensatz zu Dopa diese Schranke nicht passieren) wird ein Dopa-Decarboxylase-Hemmer, welcher seinerseits die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, zusätzlich verabreicht. Diese Massnahme erlaubt die Anwendung 5-6fach geringerer Mengen an L-Dopa und sie vermindert die Nebenwirkungen, welche durch das Auftreten von Dopamin im extrapyramidalen Bereich verursacht werden.

Neben Dopamin (2) gibt es noch andere, ähnlich wirkende Verbindungen. Ihre Wirkung beruht darauf, dass sie an die Synapsen dopaminerger Neuronen gebunden werden und diese - ähnlich dem Dopamin - zu stimulieren vermögen. Ein wichtiger Vertreter dopaminerger Verbindungen ist das Apomorphin 3, dessen stark brechreizende Wirkung allerdings unerwünscht ist.



2



3

Studien über die Struktur/Aktivitäts-Beziehung dopaminerger Verbindungen [6] legen nahe, dass ihre Aktivität auf die in ihnen vorhandene Dopamin-Teilstruktur zurückzuführen ist, wobei deren Gerüstatome in möglichst planarer Anordnung und die Seitenkette in einer antiperiplanaren Konformation fixiert vorliegen müssen. Diese Bedingungen sind in Apomorphin 3 erfüllt.

2.2. Synthesen von 1,1'-Biisochinolinen

Die bekannten Synthesen von 1,1'-Biisochinolinen erfolgen entweder durch C(1)-Verknüpfung von Isochinolinen oder durch doppelte Bischler-Napieralski-Kondensation von Bis-(2-aryläthyl)-oxamiden, welche aus den entsprechenden Aryläthylaminen und Oxalsäureestern erhalten werden.

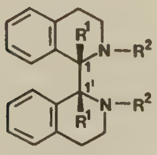
2.2.1. C(1)-Verknüpfung von Isochinolinen

2.2.1.1. Reduktive Dimerisierung

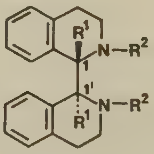
Die am häufigsten untersuchte C(1)-Verknüpfung von Isochinolinen ist die reduktive Dimerisierung. Sie wurde erstmals 1940 von Dey et al. [7] beschrieben. Durch Behandlung der 3,4-Dihydroisochinoline 4 und 5 mit Quecksilberamalgam in wasserhaltigem Aether erhielten sie die Octahydrobiisochinoline 8 und 9 (50 %). Nicht beantwortet blieb dabei die Frage, ob es sich bei den Produkten 8 und 9 jeweils um das meso- oder racemo- Diastereoisomer handelte, oder ob jeweils ein Gemisch der beiden vorlag. Schmid und Cerutti [8] fanden, dass die Dihydroisochinoline 6 und 7 unter analogen Bedingungen zu Diastereoisomerengemischen der Biisochinoline 10 (meso : racemo ≃ 3 : 1) und 11 (meso : racemo ≃ 3 : 1) dimerisierten.

---

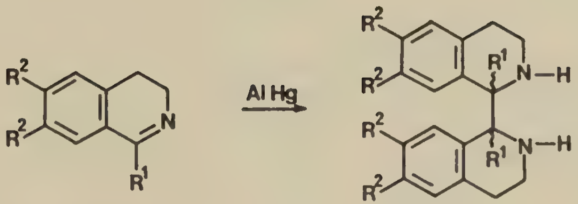
1) Für symmetrisch substituierte oder unsubstituierte, an C(1) und C(1') gesättigte 1,1'-Biisochinoline sind zwei Diastereoisomere möglich, eines mit meso-, das andere mit racemo-Konfiguration:



meso

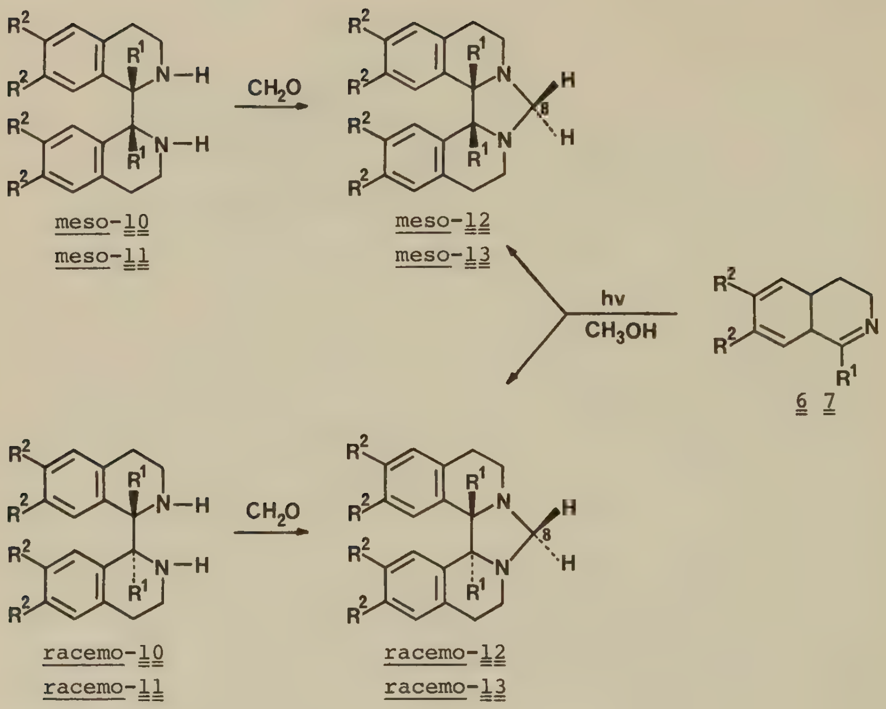


racemo



	R^1	R^2		R^1	R^2
4	CH_3	$-OCH_2O-$	8	CH_3	$-OCH_2O-$
5	H	$-OCH_2O-$	9	H	$-OCH_2O-$
6	CH_3	H	10	CH_3	H
7	H	OCH_3	11	H	OCH_3

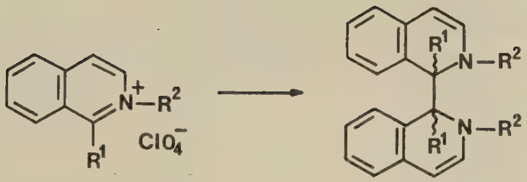
In eleganter Weise lösten sie das Problem der Konfigurationszuordnung. Sie überführten die meso- und racemo-Diastereoisomeren von 10 und 11 mit Formaldehyd in die Aminale meso-12 und racemo-12 bzw. meso-13 und racemo-13. Bei diesen Derivaten konnten sie die Konfiguration aufgrund der H^1-NMR-Signale der Methylenprotonen an C(8) ableiten. In den meso-konfigurierten Aminalen (meso-12 und meso-13) sind diese Protonen diastereotop und erscheinen deshalb als AB-System. In den racemo-Aminalen (racemo-12 und racemo-13) sind sie homotop und erscheinen als ein Singulett. Diastereoisomerengemische der Aminale 12 und 13 erhielten Schmid und Cerutti [8] auch durch Bestrahlung der 3,4-Dihydroisochinoline 6 bzw. 7 in Methanol mit Benzophenon als Sensibilisator und zwar im Verhältnis meso : racemo ≃ 4 : 1 für 12 und ca. 1 : 1,5 für 13.



meso-10 meso-11 → meso-12 meso-13 ← 6 7 → racemo-12 racemo-13 ← racemo-10 racemo-11

			R^1	R^2
6	10	12	CH_3	H
7	11	13	H	OCH_3

Reduktive Dimerisierungen von Isochinolinen zu 1,1',2,2'-Tetrahydrobiisochinolinen wurden von mehreren Gruppen beschrieben; einige typische Beispiele sind die folgenden: Durch elektrochemische Reduktion von Isochinolinium-perchlorat 14 und dessen 1-Phenyl-2-methyl-Derivat 15 erhielten Shozo et al. [9] die 1,1',2,2'-Tetrahydrobiisochinoline 16 bzw. 17. Im Falle von 15 konnten ESR-spektroskopisch Radikale nachgewiesen werden.

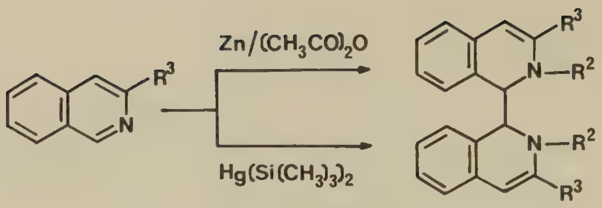


	R^1	R^2
14	H	H
15	C_6H_5	CH_3

	R^1	R^2
16	H	H
17	C_6H_5	CH_3

Bei der Dimroth-Reaktion von Isochinolin (18) mit Zink und Essigsäureanhydrid entstand nach Nielsen [10] ein ca. 1 : 1 Gemisch von meso- und racemo-N,N'-Diacetyl-tetrahydrobiisochinolin 20 (55 %). Die Konfigurationszuordnung erfolgte nach Hydrierung und anschliessender Hydrolyse der Acetylgruppen zum Octahydrobiisochinolin 16 mittels der oben beschriebenen Methode von Schmid und Cerutti [8]. In analoger Weise erhielten Schmid et al. [11] ausgehend von 3-Methylisochinolin (19) ein Diastereoisomerengemisch von meso-21 (2 %) und racemo-21 (15 %). Die Konfigurationszuordnung trafen sie durch Vergleich der UV- und NMR-Spektren mit denjenigen von meso-20 und racemo-20.

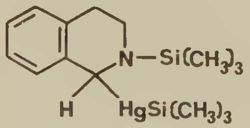
Die reduktive Silylierung von Isochinolin (18) mit Di-trimethylsilylquecksilber ergab das N,N'-Di-(trimethylsilyl)-tetrahydrobiisochinolin 22 (70 %).



	R^3
18	H
19	CH_3

	R^2	R^3
20	$COCH_3$	H
21	$COCH_3$	CH_3
22	$Si(CH_3)_3$	H

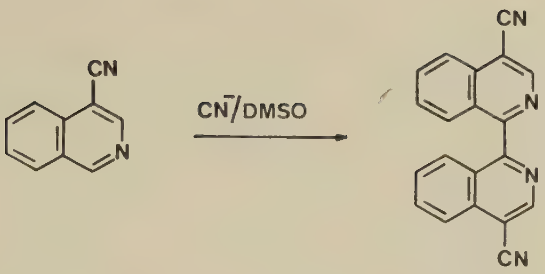
Als primäres Zwischenprodukt vermuteten Neumann et al. [12] das Isochinolinderivat 23. Für den darauf folgenden Dimerisierungsschritt wurden von den Autoren mehrere Mechanismen diskutiert.



23

2.2.1.2. Weitere Dimerisierungsmethoden

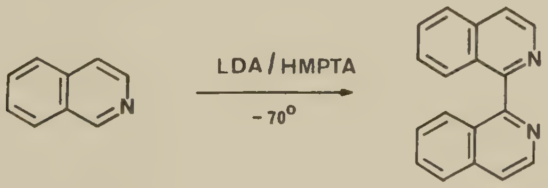
Ein Beispiel einer nicht reduktiven Dimerisierung ist die C(1)-Verknüpfung von 4-Cyanoisochinolin 24 zu 4,4'-Dicyano-biisochinolin 25.



24 25

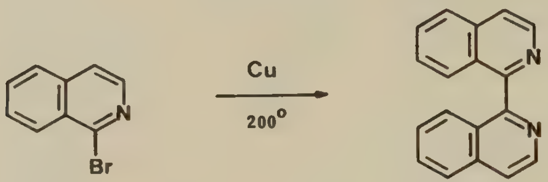
Die Reaktion verläuft in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Cyanidionen. Higashino et al. [13] vermuten, dass der Dimerisierungsschritt analog der Benzoinkondensation abläuft und dass das isolierte Produkt 25 nach anschliessender Oxydation durch das Lösungsmittel oder Luftsauerstoff entsteht.

Bei Untersuchungen über die Metallierung sechsgliedriger Heterocyclen beobachteten Meth-Cohn et al. [14], dass Isochinolin (18) unter Einwirkung starker Lithiumbasen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Hexamethylphosphortriamid (HMPTA) zu 1,1'-Biisochinolin (26) (55 %) dimerisiert. Nach Auffassung der Autoren verläuft die Reaktion durch nucleophilen Angriff eines in 1-Stellung lithiierten Isochinolins an Isochinolin und nachfolgende Aromatisierung.



18 26

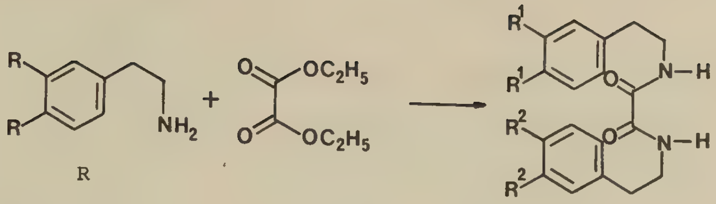
1,1'-Biisochinolin 26 (allerdings nur 18 %) wurde auch von Case [15] durch Ullmann-Dimerisierung von 1-Bromisochinolin (27) mit Kupferpulver unter drastischen Bedingungen erhalten.



27 26

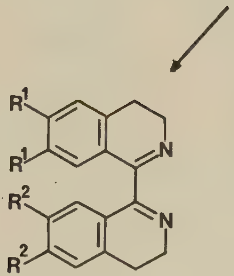
2.2.2. Doppelte Bischler-Napieralski-Kondensation von Bis-(2-aryläthyl)-oxamiden

Die Herstellung von 3,3',4,4'-Tetrahydro-1,1'-biisochinolinen durch doppelte Bischler-Napieralski-Kondensation von Bis-(2-aryläthyl)-oxamiden wurde erstmals 1963 von Matsuo et al. [16] beschrieben. Bei der Umsetzung des Oxamids 30 mit Phosphoroxychlorid bzw. der Oxamide 31 und 32 mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentoxyd entstanden die Tetrahydrobiisochinoline 33 (62 %), 34 (32 %) und 35 (8 %). Bei einer Wiederholung der Cyclisierung des Oxamids 32 unter analogen Bedingungen erhielten Henry und Heller [17] das Biisochinolin 35 in 53 % Ausbeute. Die Oxamide 30, 31 und 32 liessen sich durch doppelte Amidierung von Oxalsäurediäthylester mit den entsprechenden Aryläthylaminen 28 und 29 in guten Ausbeuten herstellen.



	R
28	OCH_3
29	H

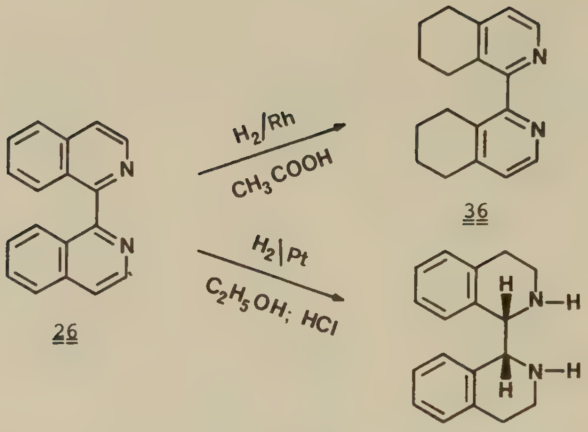
	R^1	R^2
30	OCH_3	OCH_3
31	OCH_3	H
32	H	H



	R^1	R^2
33	OCH_3	OCH_3
34	OCH_3	H
35	H	H

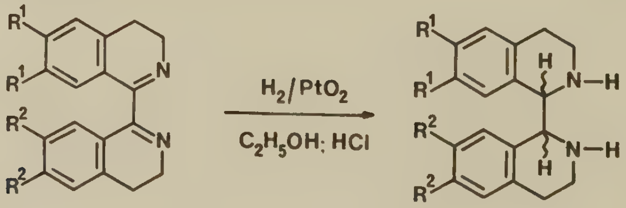
2.2.3. Reduktion von 1,1'-Biisochinolinen

1,1'-Biisochinoline wurden bisher nur katalytisch reduziert. Nielsen [10] fand, dass bei der Hydrierung von 1,1'-Biisochinolin 26, je nach Bedingung, eine Reduktion des Pyridin- oder des Benzolringes erfolgt. So erhielt er mit Rhodium in Essigsäure das Octahydrobiisochinolin 36 (34 %), mit Platin in Aethanol, ausgehend vom Dihydrochlorid von 26, jedoch das im Pyridinteil stereospezifisch reduzierte Octahydrobiisochinolin meso-37 (34 %).



26 36 meso-37

Unter ähnlichen Bedingungen, mit Platinoxid in salzsaurem Aethanol, entstanden nach Matsuo et al. [16] aus dem Tetrahydrobiisochinolinen 33 bzw. 34 die Octahydrobiisochinoline 38 bzw. 39 in 59 % bzw. unbekannter Ausbeute. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktionen wurde nicht untersucht.



	R^1	R^2
33	OCH_3	OCH_3
34	OCH_3	H

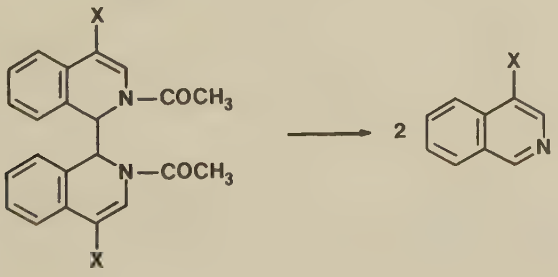
	R^1	R^2
38	OCH_3	OCH_3
39	OCH_3	H

2.3. C(1)-C(1')-Spaltungen von 1,1'-Biisochinolinsystemen

Eine am 1,1'-Biisochinolinsystem gelegentlich beobachtete Reaktion ist die C(1)-C(1')-Bindungsspaltung. Sie wurde vorwiegend bei Anwendung oxydativer Bedingungen gefunden; daneben sind jedoch auch Beispiele bekannt, wo die Spaltung unter nicht oxydativen Bedingungen thermisch oder hydrolytisch erfolgt.

2.3.1. Spaltung unter oxydativen Bedingungen

Nielsen et al. [10] [18] fanden, dass unter verschiedenen oxydativen Bedingungen die meso- wie auch die racemo-Form des N,N'-Diacetyl-biisochinolins 20 zu Isochinolin (18) und des 4,4'-Dibromderivates 40 zu 4-Bromisochinolin (41) oder zu einem Gemisch von Isochinolin (18) und 4-Bromisochinolin (41) gespalten werden.

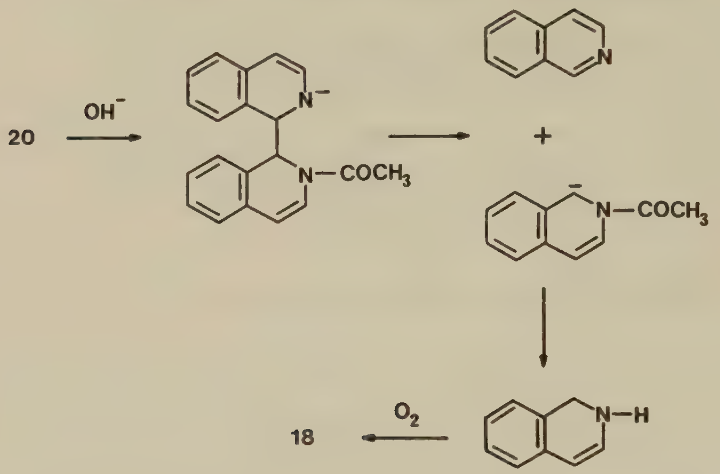


	X
20	H
40	Br

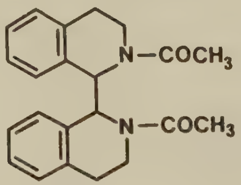
	X
18	H
41	Br

Die Mechanismen dieser Spaltungsreaktionen sind noch ungeklärt. Von den Autoren wurde nur für die unter alkalischen

Bedingungen stattfindende Sauerstoff-Oxydation von 20 zu Isochinolin (18) der folgende Mechanismus vorgeschlagen:



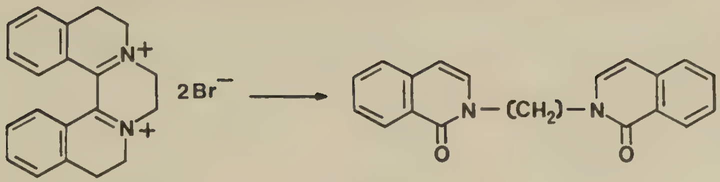
Das Octahydrobiisochinolinderivat 42 soll dagegen unter diesen Bedingungen stabil sein.



42

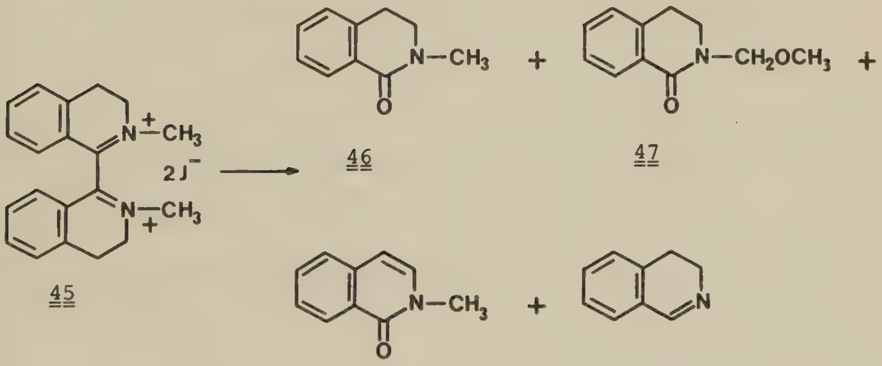
N,N'-Dialkyl-3,3',4,4'-tetrahydrobiisochinoliniumsalze und N,N'-Dialkylbiisochinoliniumsalze reagieren in basischem Milieu mit Sauerstoff unter Chemilumineszenz [19]. In den folgenden zwei Beispielen wurde gezeigt, dass dabei eine C(1)-C(1')-Bindungsspaltung auftritt:

Nach Behandlung einer alkoholisch- oder wässrig-alkalischen Lösung des N,N'-äthylüberbrückten Biisochinoliniumsalzes 43 mit Sauerstoff isolierten Mason und Roberts [19] als Hauptprodukt das Bis-isochinolonoäthan 44.



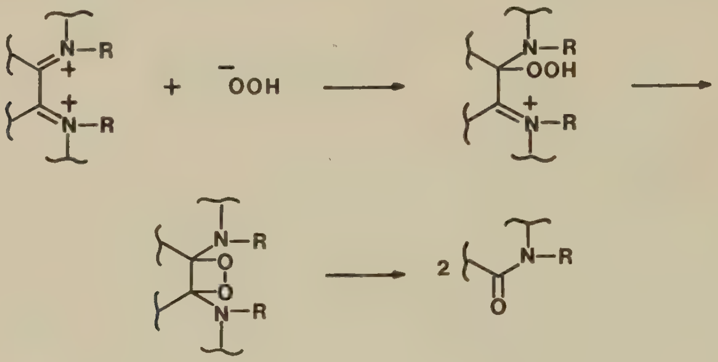
43 44

Henry und Heller [17] beschrieben eine sorgfältige Studie der oxydativen Spaltung des Tetrahydrobiisochinoliniumsalzes 45: Die Behandlung einer methanolischen Lösung dieses Salzes in Gegenwart von Natriummethylat mit Sauerstoff lieferte ein Gemisch der Isochinolone 46 (50 %), 47 (38 %) und 48 (9 %); daneben entstand in geringer Menge 3,4-Dihydroisochinolin (49).



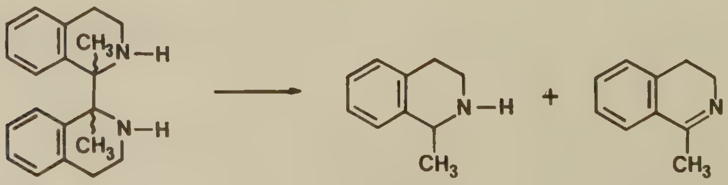
45 46 47 48 49

Für die Bindungsspaltung wurde von den Autoren ein Angriff des Hydroperoxidanions an das Dikation unter Ausbildung eines intermediären Dioxetans und Zerfall desselben mit Licht-emission postuliert.



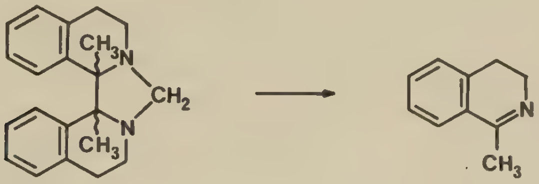
2.3.2. Spaltung unter nicht oxydativen Bedingungen

Schmid und Cerutti [8] fanden, dass die 1,1'-Dimethyl-octahydrobiisochinoline meso-10 und racemo-10 nach mehrstündigem Erhitzen im evakuierten Bombenrohr unter Disproportionierung in die Tetra- und Dihydroisochinoline 50 und 6 gespalten werden. Bei einer Gesamtausbeute von jeweils ca. 76 % betrug das Verhältnis von 50 : 6 ausgehend von meso-10 ca. 1 : 2 und ausgehend von racemo-10 ca. 2 : 3.



meso-10 racemo-10 50 6

Nach Erhitzen des Aminals meso-12 bzw. racemo-12 in 2N Schwefelsäure unter Stickstoff konnten Schmid und Cerutti [8] als einziges Produkt 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin (6) (59 % bzw. 49 %) isolieren. Bemerkenswert ist, dass dabei kein Formaldehyd entstand. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde von den Autoren nicht untersucht.



meso-12
racemo-12

6

2.4. Intramolekulare oxydative Aryl,Aryl-Verknüpfung von 1-Benzylisochinolinen

Zur intramolekularen oxydativen Aryl,Aryl-Verknüpfung sind vier Methoden bekannt:

1. Die Phenoloxydation: Es findet eine Kupplung zwischen zwei hydroxysubstituierten Aromaten statt.

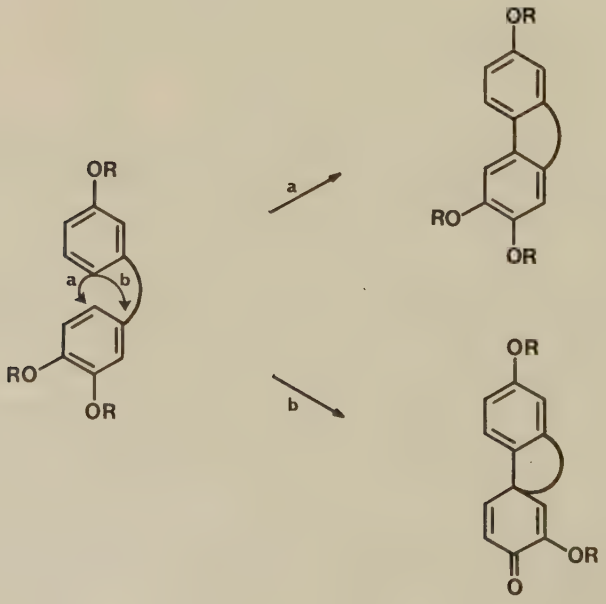
2. Die oxydative Monophenolkupplung: Die Verknüpfung erfolgt zwischen einem hydroxy- und einem alkoxysubstituierten Aromaten.

3. Die nicht phenolische oxydative Kupplung: Zwei alkoxy-substituierte Aromaten werden gekuppelt.

4. Kupplung via para-Chinolacetate: Nach Oxydation eines Phenols mit Bleitetraacetat zu einem para-Chinolacetat erfolgt die Kupplung säurekatalysiert.

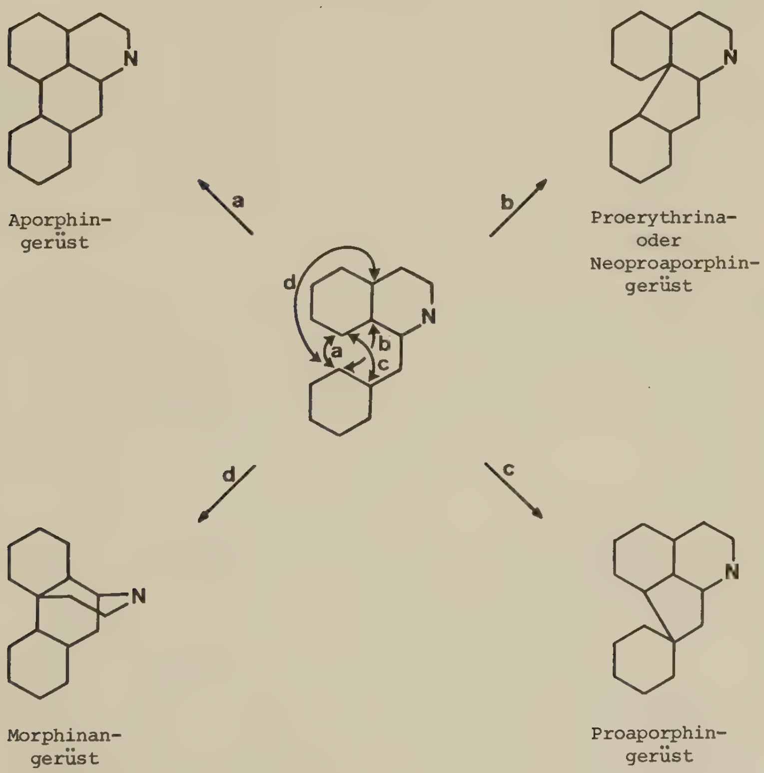
In allen vier Fällen findet die Kupplung entweder in ortho- oder para-Stellung zu einer Alkoxy- oder Hydroxyfunktion statt. Dabei entstehen entweder Biaryle (Weg a, Schema 1) oder, wenn eine der beiden Verknüpfungsstellen substituiert ist, arylsubstituierte Dienone (Weg b, Schema 1).

Schema 1



Diese Methoden wurden mit Erfolg für intramolekulare Kupplungen in 1-Benzylisochinolinderivaten angewandt. Sie führten über die in Schema 2 formal dargestellten vier Verknüpfungen zu Biaryl- und zu Dienongerüsten. Bei diesen Strukturtypen handelt es sich um Gerüste gewisser natürlicher Isochinolinalkaloide.

Schema 2



2.4.1. Phenoloxydation

Die oxydative inter- und intramolekulare Verknüpfung von Phenolen spielt in der Biogenese verschiedener Naturstoffe eine wichtige Rolle [20]. So wurde sie z.B. als ein zentraler Schritt in der Biogenese verschiedener Isochinolinalkaloide postuliert und gelangte auch bei der Synthese solcher Verbindungen wiederholt zur Anwendung. Kaliumhexacyanoferrat(III) und Eisen(III) chlorid sind dabei die gebräuchlichsten Oxydationsmittel. Daneben wurden vereinzelt Mangandioxid, Silbercarbonat, Vanadiumoxytrichlorid, Thalliumtristrifluoracetat, Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)chlorid u.a.m. eingesetzt. Auch elektrochemische und enzymatische Phenolkupplungen wurden beschrieben. Die Ausbeuten sind im allgemeinen niedrig, dies wegen intermolekularen Konkurrenzkupplungen sowie Ueberoxydationen. Ueber die Anwendung der Phenoloxydation wurde in neuerer Zeit von Kametani und Fukumoto [21] [22] [23] [24] zusammenfassend berichtet, und die Mechanismen dieser Reaktionen wurden von Mc Donald und Hamilton [25] eingehend diskutiert. Im folgenden beschränken wir uns darauf, die in Schema 2 dargestellten Kupplungsmöglichkeiten anhand einiger Beispiele zu illustrieren. Die Verbindungen werden dabei in den Formeln nur in ihrer Konstitution dargestellt.

Reticulin (**51**) wurde aufgrund verschiedener Markierungsexperimente als biogenetischer Vorläufer einiger Alkaloide postuliert. So soll Morphin biogenetisch über Thebain und Codein aus Salutaridin **56** entstehen, welches seinerseits durch Phenoloxydation von Reticulin (**51**) gebildet wird [20]. Barton

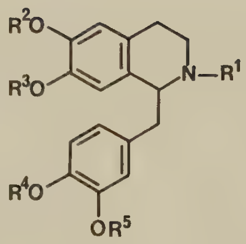
et al. [26] [27] gelang mithilfe der Isotopenverdünnungsmethode der Nachweis, dass bei der Mangandioxidoxydation von Reticulin (51) 0.24 % Salutaridin (56) entsteht.

Mehrere Versuche, diese ortho,para-Kupplung im präparativen Masstab zu realisieren, schlugen fehl. So lieferten Oxydationen von Reticulin (51) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) [27] [28] [29] [30] [31] [32], mit Mangandioxid auf Kieselgel [33], mit Silbercarbonat auf Celite [31] oder mit Vanadiumoxytrichlorid [31] [34] das para,para-Kupplungsprodukt Isosalutaridin (59, 0,3 - 4 %) (auch Pallidin genannt [21]) und/oder das ortho,para-Kupplungsprodukt Isoboldin (61, 0,4 - 53 %). Bemerkenswert ist die von Schwartz et al. [34] beschriebene Oxydation mit Vanadiumoxytrichlorid, welche fast ausschliesslich Isoboldin 61 (53 %) ergab.

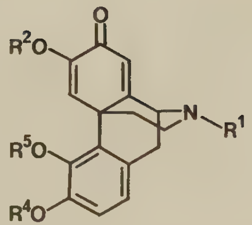
Erst vor kurzem gelang Schwartz und Mami [35] die gewünschte ortho,para-Kupplung durch Oxydation der N-Acyl-norreticulinderivate 52 bzw. 53 mit Thalliumtristrifluoracetat zu den entsprechend acylierten Norsalutaridinderivaten 57 (11 %) und 58 (23 %).

Im Falle von 52 entstand dabei auch das N-Trifluoracetylisoboldin (62, 7 %). Bei der elektrochemischen Oxydation von 53 erhielten Ware und Bobbitt et al. [36] nur das Isosalutaridinderivat 60 (18 %).

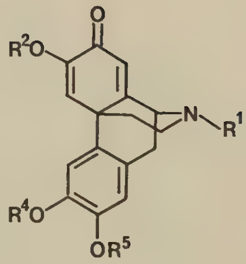
Die ortho,ortho-Kupplung von Reticulin (51) zu Corytuberin (65) wurde erstmals 1977 von Kametani et al. [37] beschrieben: Bei der Behandlung von (+)-Reticulin ((+)-51) mit



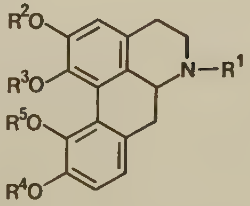
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
51	CH_3	CH_3	H	CH_3	H
52	$COCF_3$	CH_3	H	CH_3	H
53	$CO_2C_2H_5$	CH_3	H	CH_3	H
54	CH_3	H	H	H	H
55	H	H	H	H	H



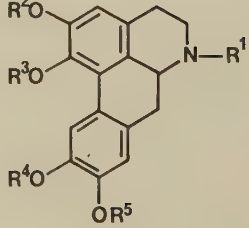
	R^1	R^2	R^4	R^5
56	CH_3	CH_3	CH_3	H
57	$COCF_3$	CH_3	CH_3	H
58	$CO_2C_2H_5$	CH_3	CH_3	H



	R^1	R^2	R^4	R^5
59	CH_3	CH_3	CH_3	H
60	$CO_2C_2H_5$	CH_3	CH_3	H



	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
65	CH_3	CH_3	H	CH_3	H

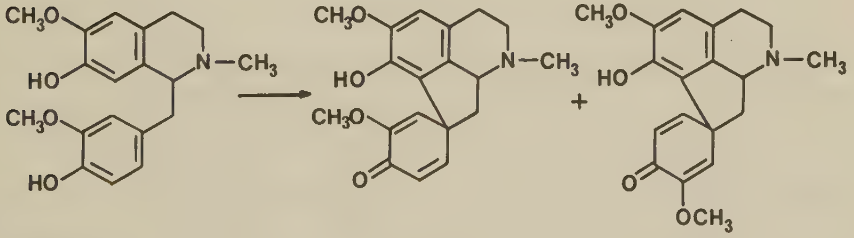


	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
61	CH_3	CH_3	H	CH_3	H
62	$COCF_3$	CH_3	H	CH_3	H
63	CH_3	H	H	H	H
64	H	H	H	H	H

Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)chlorid erhielten sie, neben (+)-Isoboldin ((+)-61, 8 %) und Isosalutaridin (59, 6 %), (+)-Corytuberin ((+)-65, 28 %).

In ausnehmend guten Ausbeuten (63 % bzw. 52 %) gelangen Franck und Tietze [38] die Synthesen der Aporphine 63 bzw. 64 durch Oxydation von Laudanosolin (54) bzw. Norlaudanosolin (55) in 0,2 molarer Eisen(III)chloridlösung.

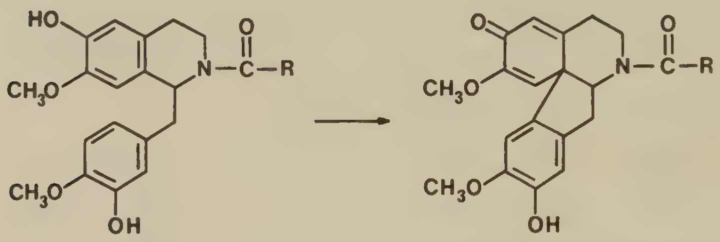
Die oxydative Kupplung eines 1-Benzyltetrahydroiso-chinolins zu einem Proaporphin wird z.B. durch die Umwandlung von Orientalin (66) zu Orientalinon (67a oder 67b) und Iso-orientalinon (67b oder 67a) illustriert. Diese wurde von Battersby et al. [39] mit Kaliumhexacyanoferrat(III) oder erst neulich von Kametani et al. [37] mit Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)chlorid realisiert (ca. 20 %).



66 67a 67b

Phenolische Kupplungen von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen zur Darstellung von Proerythrinadienonen wurden bisher nur wenige beschrieben. Kametani et al. [40] erhielten bei der Oxydation von 68 das Proerythrinadienon 70 (2 %). In wesentlich besserer

Ausbeute (40 %) verlief die von Kupchan et al. [41] beschriebene Cyclisierung des N-Trifluoracetylderivates 69 zu 71 mit Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure.



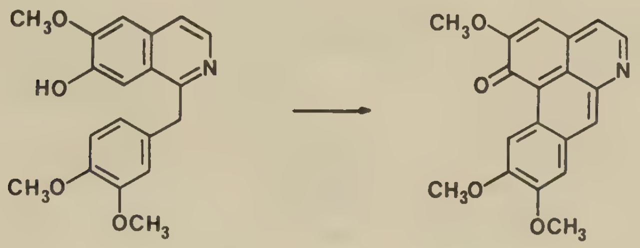
	R			R
68	OC_2H_5		70	OC_2H_5
69	CF_3		71	CF_3

2.4.2. Oxydative Monophenolkupplung

Intramolekulare Monophenolkupplungen sind erst seit kurzem bekannt. Ihre Anwendung zur Cyclisierung von Benzylisochinolinen haben Kupchan et al. [42] [43] untersucht. Als Oxydationsmittel wurden sowohl Ein- als auch Zweielektronenakzeptor-Oxydantien eingesetzt. Die Ausbeuten sind im allgemeinen höher als bei der Phenoloxydation. Ueber den Mechanismus dieser Reaktionen weiss man wenig; die intermediäre Bildung von Phenoxiniumionen wurde in Betracht gezogen [44].

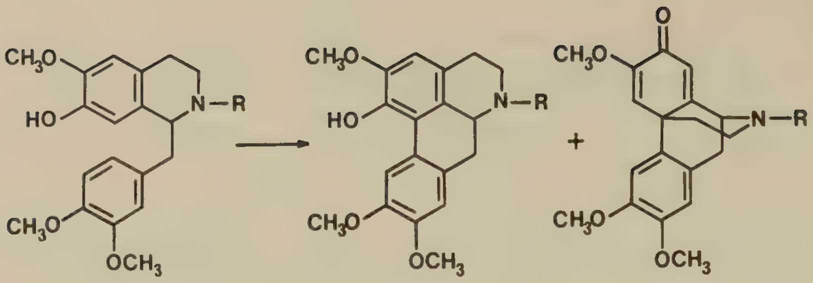
Die Kupplung des Monophenols 72 zum durchkonjugierten para-Alkylidendienon 73 wurde von Kupchan et al. [42] mit einer Reihe von Oxydationsmitteln durchgeführt. Die besten Ausbeuten erzielten sie mit Molybdänoxytetrachlorid in Trifluoressigsäure

und Chloroform bei Raumtemperatur (62 %) und mit Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure bei 0° (59 %).

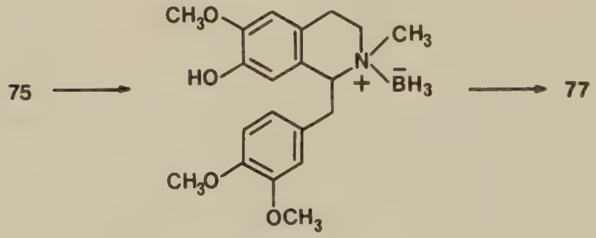


72 73

Bei der Oxydation des N-Trifluoracetyl-benzyl-tetrahydroisochinolins 74 mit Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure bei -10° erhielten Kupchan et al. [43] das Aporphin 76 (70 %) und das Morphinandienon 78 (8 %). Unter analogen Bedingungen entstand bei der Oxydation von Codamin 75 ein komplexes Gemisch, aus welchen nur das Aporphin 77 (38 %) isoliert werden konnte. Ausgehend vom Borankomplex 79 hingegen erhielten sie unter den erwähnten Bedingungen und nach Abspaltung des Boranteils mit Natriumcarbonat in siedendem Methanol 77 (80 %). Die Ueberführung des Codamins 75 in den Borankomplex 79 erfolgte dabei quantitativ durch Umsetzung mit Diboran.



	R		R		R
74	$COCF_3$	76	$COCF_3$	78	$COCF_3$
75	CH_3	77	CH_3		



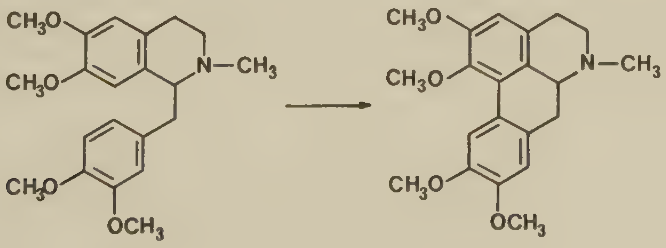
79

2.4.3. Nicht phenolische oxydative Kupplung

Die intramolekulare oxydative Aryl,Aryl-Verknüpfung alkoxysubstituierter Aromaten brachte in jüngster Zeit eine attraktive Alternative zur Phenolkupplung bei der Darstellung verschiedener Alkaloidgerüste [22] [49]. Die Oxydationen erfolgen hier entweder elektrochemisch (an der Anode) oder chemisch (z.B. mit Vanadiumoxytrifluorid, Thalliumtristrifluoracetat oder Thalliumtriacetat). Mit beiden Methoden wurden im Vergleich zur Phenoloxydation gewöhnlich bessere Ausbeuten und eine einfachere Aufarbeitung der Produkte erzielt.

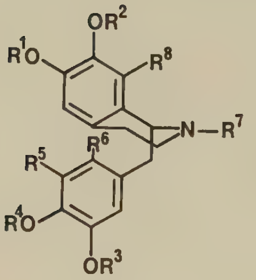
Die anodische Oxydation alkoxysubstituierter 1-Benzyl-tetrahydroisochinoline wurde von mehreren Gruppen beschrieben; sie liefert mit wenigen Ausnahmen ausschliesslich Morphinan-dienone. Die uns bekannten Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ausbeuten variieren beträchtlich und scheinen eine Funktion des Elektrolyts zu sein. Fluorborwasserstoffsäure in Acetonitril erwies sich als besonders geeignet. Alle Oxydationen wurden bei einer Spannung von ca. 1,1 Volt und einer anfänglichen Stromstärke von ca. 110 mA mit Platin als Anodenmaterial durchgeführt, wobei ausschliesslich para,para-Kupplung stattfand.

Beim Versuch, eine ortho,para-Kupplung durch Blockierung einer para-Stellung mit Brom in 88 zu erzwingen, wurde das Brom vor oder nach dem Kupplungsschritt abgespalten und es entstand wiederum das para,para-Kupplungsprodukt 94. Eine elektrochemische ("nicht phenolische") ortho,para-Kupplung eines Benzyl-tetrahydroisochinolinderivats wurde von Kupchan et al.[50] beschrieben: Bei der anodischen Oxydation von Laudanosin (85) in Trifluoressigsäure erhielten sie das Aporphin Glaucin (100, 17 %).

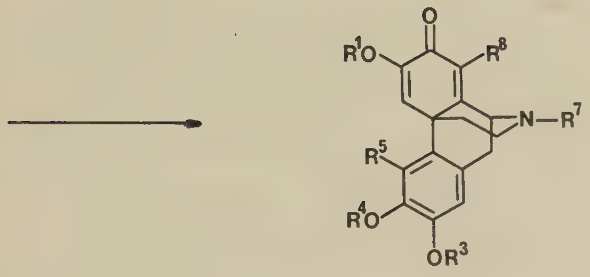


85 100

Tabelle 1



	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
80	CH_3	CH_3	$-CH_2-$		H	H	CH_3	H
81	CH_3	CH_3	CH_3	CH_2Ph	H	H	CH_3	H
82	CH_3	CH_3	CH_2Ph	CH_3	H	H	CH_3	H
83	CH_3	CH_2Ph	CH_3	CH_3	H	H	CH_3	H
84	CH_2Ph	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	CH_3	H
85	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	CH_3	H
86	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	OCH_3	H	CH_3	H
87	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	CH_3	OCH_3
88	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	Br	CH_3	H
89	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	H	H
90	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	CHO	H



	R^1	R^3	R^4	R^5	R^7	R^8	Ausbeuten [a)]	
91	CH_3	$-CH_2-$		H	CH_3	H	70 % [45]	
92	CH_3	CH_3	CH_2Ph	H	CH_3	H	86 % [45]	53 % [46]
93	CH_3	CH_2Ph	CH_3	H	CH_3	H	74 % [45]	43 % [46]
94	CH_3	CH_3	CH_3	H	CH_3	H		53 % [46]
95	CH_2Ph	CH_3	CH_3	H	CH_3	H		44 % [46]
94							84 % [47]	52 % [46]
96	CH_3	CH_3	CH_3	OCH_3	CH_3	H		38 % [48]
97	CH_3	CH_3	CH_3	H	CH_3	OCH_3		35 % [48]
94								16 % [48]
98	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	H		22 % [48]
99	CH_3	CH_3	CH_3	H	CHO	H	8 % [51]	0 % [48]

---

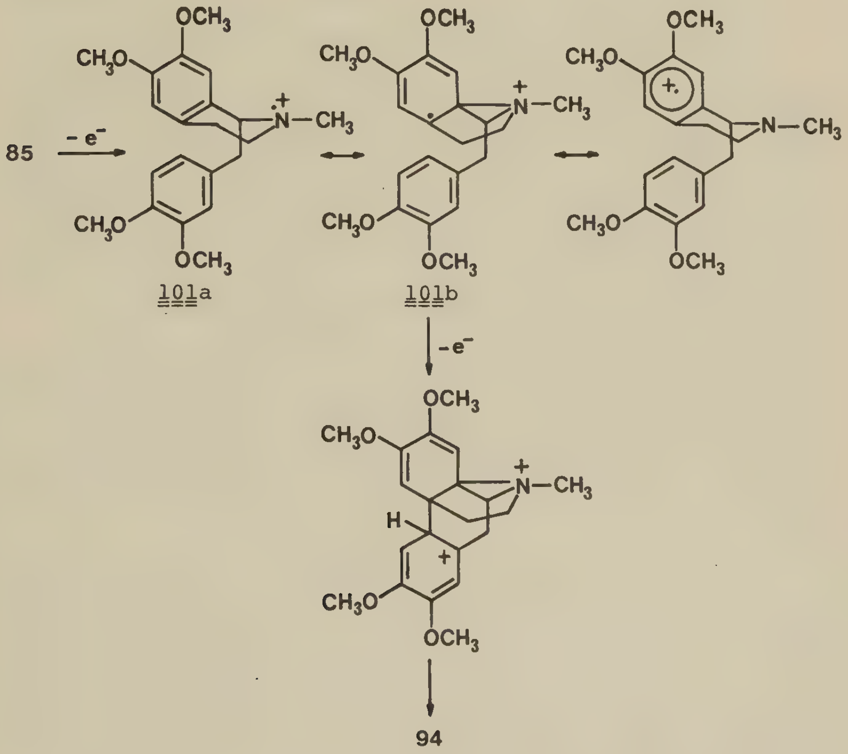
a) Ausbeuten in der 1. Kolonne mit HBF_4, in der 2. Kolonne mit $LiClO_4$ als Elektrolyt

Die anodische Oxydation des N-Formylderivates 90 in Lithiumperchlorat/Acetonitril lieferte nach Falck et al. [48] kein Kupplungsprodukt. Nach Reduktion der Oxydationsprodukte mit Lithiumaluminiumhydrid isolierten diese Autoren zwei Spaltprodukte, nämlich 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 3,4-Dimethoxybenzylalkohol. Kupchan et al. [51] beobachteten bei der Oxydation von 90 in Fluorborwasserstoffsäure keine Spaltung: Neben dem N-Formylmorphinandienon 99 (8 %) isolierten sie ein Neospirindienon (2,5 %), ein Umlagerungsprodukt von 99.

Das Oxydationspotential von am Stickstoff protoniertem oder methyliertem Laudanosinperchlorat (85, $HClO_4$) bzw. (85, CH_3ClO_4) oder von methoxysubstituierten Bibenzylen liegt bei 0,9 - 1,0 Volt und wird der Abstraktion eines Elektrons aus dem höchstbesetzten Molekülorbital eines methoxysubstituierten Aromaten zugeschrieben [52]. Laudanosin (85) selbst, sowie andere am Stickstoff nicht protonierte oder quaternisierte 1-Benzyltetrahydroisochinoline und Tetrahydroisochinoline hingegen, zeigen im Voltagram ein um ca. 0,4 - 0,5 Volt kleineres Oxydationspotential, welches der Abstraktion eines Elektrons vom Stickstoffatom zugeschrieben wird. Laudanosin (85) konnte präparativ in 0,1 molarer Lithiumperchloratlösung in Acetonitril bei 0,5 Volt und 100 mAmpère in gleich guten Ausbeuten wie bei 1,1 Volt zum Morphinandienon 94 oxydiert werden. Miller et al. [52] vermuteten, dass unter diesen Bedingungen Laudanosin (85) zum Aminiumion 101a oxidiert wird, dass das Stickstoffradikalkation den Isochinolinaromaten elektrophil

angreift (101b) und dass damit die Kupplung in der in Schema 2 gezeigten Weise anchimer unterstützt wird.

Schema 2



Bei den Oxydationen von 1-Benzyl-tetrahydroisochinolinen in Gegenwart eines Ueberschusses an Fluorborwasserstoff ist der Stickstoff protoniert; es sollte also primär einer der beiden Aromaten oxydiert werden, und eine anchimere Unterstützung durch

den protonierten Stickstoff ist nicht mehr möglich; trotzdem verlaufen die Kupplungen unter diesen Bedingungen in höherer Ausbeute. Der von Miller et al. [52] postulierte Mechanismus kann deshalb nach unserer Ansicht nicht allgemein gültig sein.

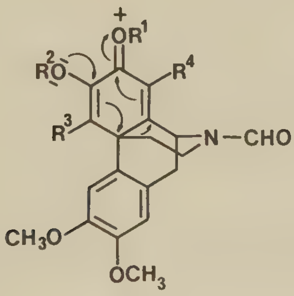
Im Gegensatz zur elektrochemischen ergab die chemische Oxydation von 1-Benzyl-tetrahydroisochinolinen mit Vanadiumoxytrifluorid oder Thalliumtristrifluoracetat keine Morphinandienone, sondern Neospirindienone und/oder Aporphine.

Die Oxydation von Alkoxy-N-formyl-1-benzyl-tetrahydroisochinolinen führt bevorzugt zu Neospirindienonen. Bei der Umsetzung von N-Formylnorlaudanosin (**90**) mit Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure bei -30° erhielten Kupchan et al. [53] neben N-Formylnorglaucin (**110**, 6 %) zur Hauptsache das Neospirindienon **106** (55 %). Unter analogen Bedingungen entstanden bei der Oxydation von **102** bzw. **103** die Neospirindienone **107** (30 %) bzw. **106** (77 %) [51].

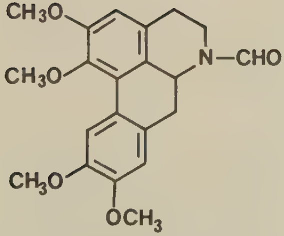
Die Tatsache, dass bei der Oxydation von **102** bzw. **103** zu **107** bzw. **106** stets der Alkylrest R^2 abgespalten und aus den C(5)- bzw. C(8)-Deutero-benzyl-tetrahydroisochinolinen **104** bzw. **105** die C(1)- bzw. C(4)-Deutero-neospirindienone **108** bzw. **109** gebildet wurden, wurde von Kupchan et al. [51] als Indiz für die Rolle eines Morphinandienons vom Typ **111** als Zwischenprodukt in diesen Reaktionen gewertet.

	R^1	R^2	R^3	R^4
90	CH_3	CH_3	H	H
102	CH_2Ph	CH_3	H	H
103	CH_3	CH_2Ph	H	H
104	CH_3	CH_3	D	H
105	CH_3	CH_3	H	D

	R^1	R^3	R^4
106	CH_3	H	H
107	CH_2Ph	H	H
106	CH_3	H	H
108	CH_3	D	H
109	CH_3	H	D

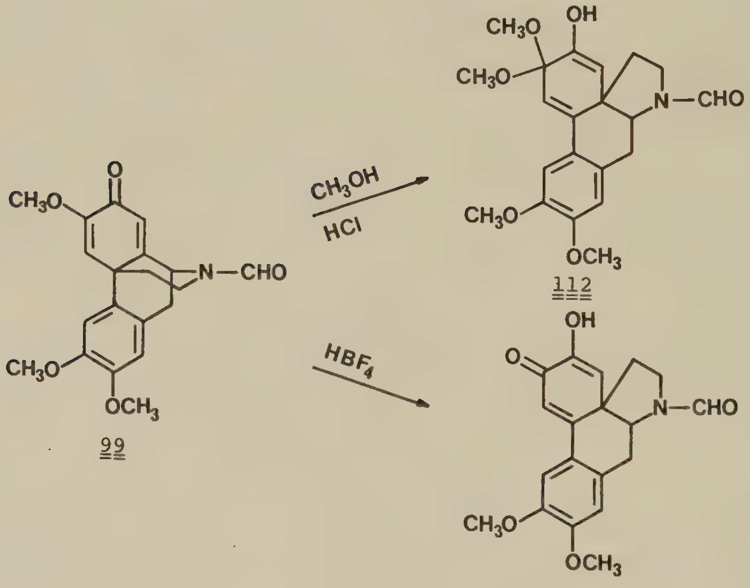


111



110

Die Umlagerungsfähigkeit des Morphinandienons 111 wurde von den Autoren durch säurekatalysierte Umwandlung des Morphinandienons 99 demonstriert: Mit methanolischer Salzsäure entstand das 2,2-Dimethyl-3-hydroxyneospirindienonacetal 112 (44 %) und mit Fluorborwasserstoffsäure das 3-Hydroxyneospirindienon 113 (77 %).

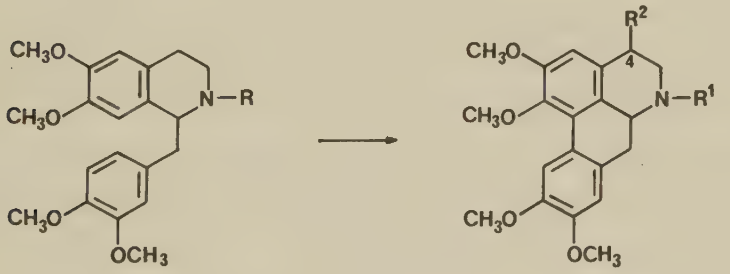


113

Am Stickstoff methylsubstituierte oder unsubstituierte Benzyl-tetrahydroisochinoline ergaben bei der nicht phenolischen Oxydation ausschliesslich Aporphine. So erhielten Kupchan et al. [50] bei der Behandlung von Laudanosin 85 mit einer unbekannten Menge Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure bei -30° Glaucin 100 (43 %). Hartenstein et al. [54] isolierten nach einer bei -15° mit 2,5 Moläquivalenten Vanadiumoxytrifluorid

durchgeführten Oxydation neben geringen Mengen Glaucin (100) zur Hauptsache das 4-Hydroxy-glaucin Catalin (114) (40 %). Chromatographische Untersuchungen haben dabei gezeigt, dass praktisch nur eines der beiden möglichen diastereoisomeren Antipodenpaare von 114 gebildet worden war. Unter ähnlichen Bedingungen wandelten die Autoren Norlaudanosin (89) in Norglaucin (115) (30 %) und Norcatalin (116) (38 %) um.

Die 4-Hydroxyaporphine 114 und 116 entstanden - wie dies die Umwandlung von (-)- und (+)-Glaucin ((-)-100) und ((+)-100) zu (-)- bzw. (+)-Catalin ((-)-114) und ((+)-114) mit Vanadiumoxytrifluorid bei -15° zeigte - in einer sekundären stereospezifisch verlaufenden Oxydation.

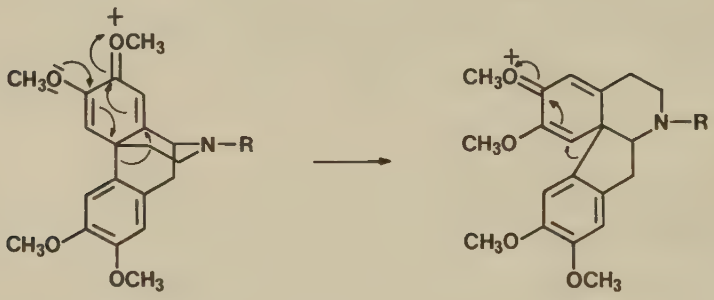


	R^1
85	CH_3
89	H

	R^1	R^2
100	CH_3	H
114	CH_3	OH
115	H	H
116	H	OH

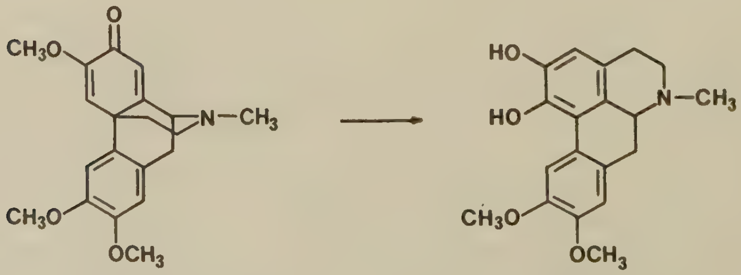
Für den mechanistischen Verlauf der Oxydation der Benzyltetrahydroisochinoline 85 und 89 zu den Aporphinen 100 bzw. 115 postulierten Kupchan et al. [50], dass vorerst - wie bei

der Oxydation der N-Formylderivate - Morphinandienone vom Typ 117 entstehen, welche anschliessend über Proerythrinadienone 118 zu den Aporphinen 100 bzw. 115 umlagern.

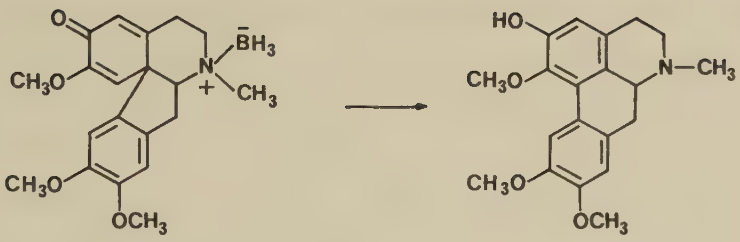


117 118

Gestützt wird der vorgeschlagene Mechanismus unter anderem durch die in heisser konzentrierter Salzsäure in guter Ausbeute verlaufenden Umlagerungen des Morphinandienons 94 zum Aporphin 119 (89 %) [50] und des Proerythrinadienonboran-komplexes 120 zu 121 (75 %), wie sie erst vor kurzem von Kupchan et al. [55] beschrieben wurden.

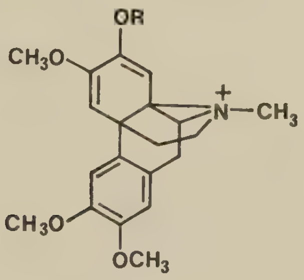


94 119



120 121

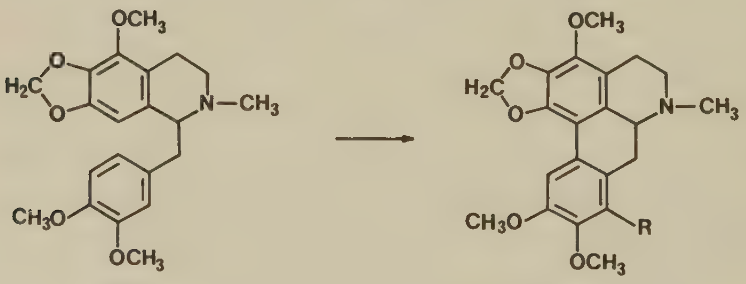
Die – im Gegensatz zu den N-Formylmorphinandienonen vom Typ 111 – bevorzugte Arylwanderung in den N-Methyl- und N-H-Morphinandienonen vom Typ 117 zu den Proerythrinadienonen vom Typ 118 erklären Kupchan et al. [50] mit dem Postulat eines Angriffs des freien Stickstoffelektronenpaars an das Dienon-system (siehe 122), wodurch die Arylwanderung gegenüber der Alkylwanderung aus stereoelektronischen Gründen begünstigt werden soll.



122

Mc.Killop et al. [56] und Taylor et al. [57] fanden erst vor kurzem, dass zur nicht phenolischen oxydativen Aryl,Aryl-Verknüpfung auch Thalliumtristrifluoracetat oder Thalliumtri-acetat als Oxydationsmittel eingesetzt werden können. So

lieferte die Oxydation des Benzyl-tetrahydroisochinolins 123 mit 1,1-Moläquivalent Thalliumtristrifluoracetat in Acetonitril/Tetrachlorkohlenstoff bei -40° in Gegenwart von Bortrifluoridätherat, das Aporphin 124 (46 %) [57]. Bei der Oxydation mit Thalliumtriacetat bei 0° hingegen erhielten sie das Acetoxyderivat 125 (35 %) [57]. Mechanistisch sind diese Oxydationen noch wenig untersucht. Die Bildung eines Arylradikalkations und ein anschliessender intramolekularer elektrophiler Angriff desselben an den zweiten aromatischen Kern scheint wahrscheinlich.



123

	R
124	H
125	$OCOCH_3$

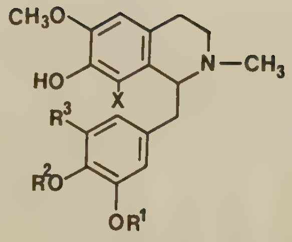
2.4.4. Kupplung via para-Chinolacetate

Die Oxydation von 7-Hydroxy-1-benzyl-tetrahydroisochinolinen mit Bleitetraacetat liefert para-Chinolacetate, welche säurekatalysiert zu Isochinolinalkaloidgerüsten cyclisiert werden können. Formal lässt sich die Reaktionsfolge als oxydative Monophenolkupplung betrachten. Diese Methode wurde erstmals 1971 von Umezawa et al. [58] beschrieben und ist

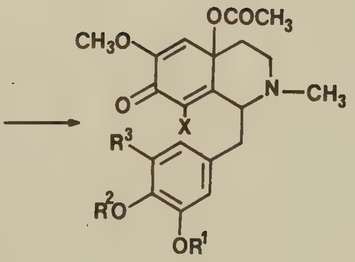
seither von dieser Arbeitsgruppe wiederholt angewendet worden. Die wichtigsten Beispiele sind in den Formeln **126** bis **144** dargestellt und die Produktezusammensetzung ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei der Oxydation der 7-Hydroxy-1-benzyl-tetrahydroisochinoline **126**-**130** erhielten die Autoren [59] [60] die para-Chinolacetate **131**-**135** in hohen Ausbeuten. War die 8-Stellung nicht blockiert (vergl. **131**-**133**), so entstanden bei der säurekatalysierten Cyclisierung mit Trifluoressigsäure ausschliesslich Aporphine (**136**-**138**), zum Teil in sehr guten Ausbeuten. Die etwas geringere Ausbeute bei der Umwandlung von **133** zu **138** führten die Autoren auf die gegenseitige sterische Hinderung der Hydroxygruppe an C(1) und der Methoxygruppe an C(11) zurück.

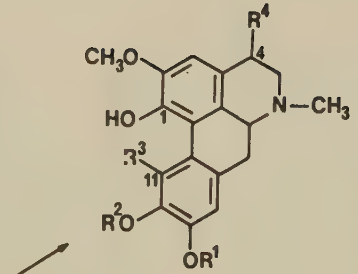
Durch Blockierung der 8-Stellung beabsichtigen Umezawa et al. [60] die Cyclisierung zu Aporphinen zu unterdrücken und dafür die Bildung von Morphinandienonen, und/oder Isopavinen zu erzwingen. Die Behandlung der 8-Chlorchinolacetate **134** und **135** mit Trifluoressigsäure lieferte zwar die erhofften Morphinandienone **141** bzw. **142** und die Isopavine **143** bzw. **144**, aber nur in geringen Ausbeuten; daneben entstanden trotzdem Aporphine, nämlich die 4-Hydroxyaporphine **139** bzw. **140**. Die von den Autoren vorgeschlagenen Bildungsmechanismen für die Aporphine, Morphinandienone und Isopavine sind in Schema 4 dargestellt und werden hier nicht weiter diskutiert.



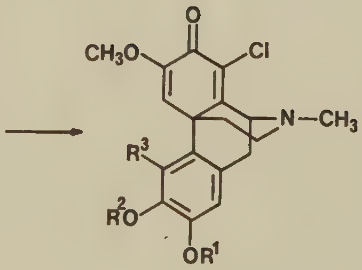
	R^1	R^2	R^3	X
126	$-CH_2-$		H	H
127	CH_3	CH_3	H	H
128	CH_3	CH_3	OCH_3	H
129	$-CH_2-$		H	Cl
130	CH_3	CH_3	H	Cl



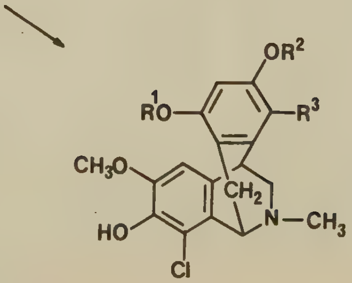
	R^1	R^2	R^3	X
131	$-CH_2-$		H	H
132	CH_3	CH_3	H	H
133	CH_3	CH_3	OCH_3	H
134	$-CH_2-$		H	Cl
135	CH_3	CH_3	H	Cl



	R^1	R^2	R^3	R^4
136	$-CH_2-$		H	H
137	CH_3	CH_3	H	H
138	CH_3	CH_3	OCH_3	H
139	$-CH_2-$		H	OH
140	CH_3	CH_3	H	OH



	R^1	R^2	R^3
141	$-CH_2-$		H
142	CH_3	CH_3	H



	R^1	R^2	R^3
143	$-CH_2-$		H
144	CH_3	CH_3	H

Schema 4

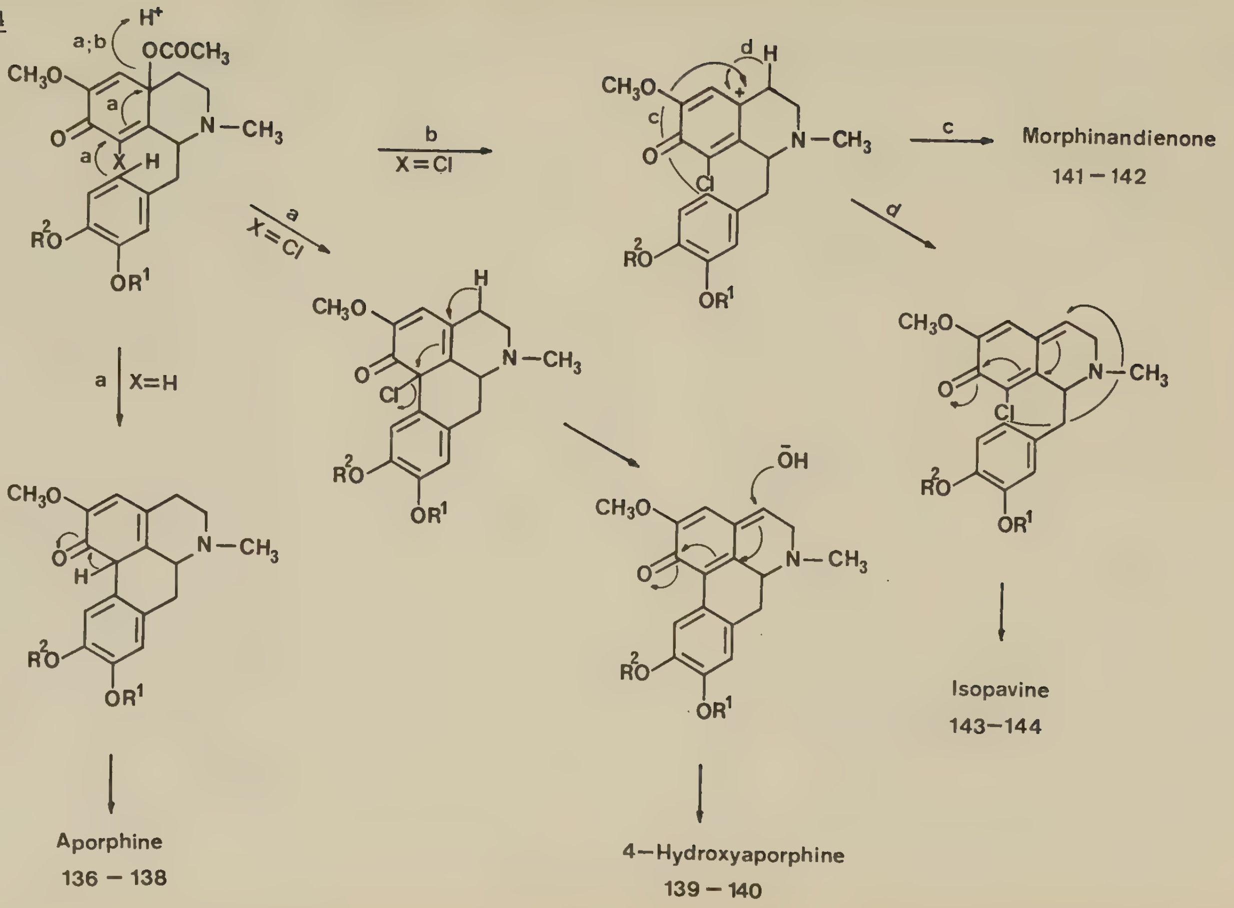

H+
a;b
OCOCH3
CH3O
a
N—CH3
O
a
X
H
R2O
OR1
b
X=Cl
a
X=Cl
a
X=H
c
d
Morphinandienone
141 – 142
Aporphine
136 – 138
4–Hydroxyaporphine
139 – 140
Isopavine
143–144
ŌH
Cl

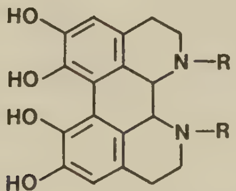
Tabelle 2

Edukt	Aporphine	Morphinandienone	Isopavine	Lit.
126	136 (84 %)			[59]
127	137 (96 %)			[59]
128	138 (48 %)			[59]
129	139 (6 %)	141 (6 %)	143 (7 %)	[60]
130	140 (23 %)	142 (3 %)	144 (4 %)	[60]

3. EIGENE ARBEITEN

3.1. Einleitung

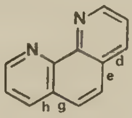
Die Aktivität gewisser Antiparkinson-Verbindungen wird auf die in ihnen vorhandene Dopamin-Teilstruktur zurückgeführt. In dieser Teilstruktur muss die Aminoäthylkette in antiperiplanarer Konformation und coplanar zum aromatischen Kern vorliegen (vergl. Abschnitt 2.1). In diesem Zusammenhang erschien uns die Eröffnung eines synthetischen Zugangs zu 5,6,7,8-Tetrahydroxy-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydro-dibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolinen des Typs 1[1] von Interesse.

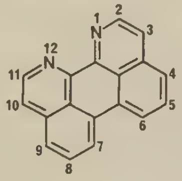


1

---

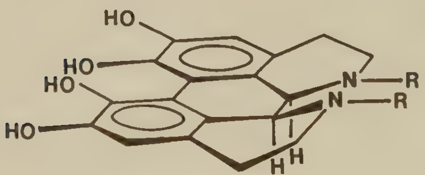
1) Betreffend die Nomenklatur von 1 folgen wir den IUPAC-Regeln (1957): Das ausgedehnteste heterocyclische System mit Trivialnamen und dem Maximum an Heteroatomen in 1 ist das 1,10-Phenanthrolin, es wird als Stamm des Namens verwendet. Durch Einfügen von einem Benzolring an die Seiten "d" und "e" einerseits und "g" und "h" andererseits erhält man das Gerüst des Dibenzo[de,gh]phenanthrolins.



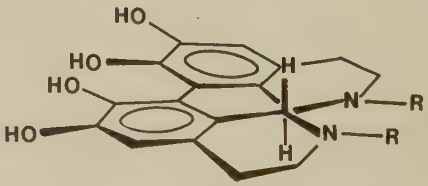


Dieser Verbindungstyp enthält zwei sich teilweise überlagernde Dopamineinheiten, in denen die Aminoäthylkette in antiperiplanarer Konformation fixiert ist. 1 kann a priori in einer _meso_- oder _racemo_-Konfiguration (_meso_-1 bzw. _racemo_-1) vorliegen. Betrachtungen an Dreidingmodellen lassen vermuten, dass _meso_-1 gespannter ist als _racemo_-1. Im ersteren ist das Dihydrophenanthrengerüst fast planar und die beiden Stickstoffatome ragen aus der Dihydrophenanthrenebene heraus, so dass hier in den Dopamineinheiten die Aminoäthylkette nicht koplanar zum aromatischen Ring vorliegt. In _racemo_-1 sind die beiden Phenylringe des Dihydrophenanthrengerüsts gegeneinander verdrillt, die Dopamineinheiten liegen hier annähernd planar vor. Diese strukturellen Verhältnisse sind in schematischer Weise in Fig. 1 dargestellt.

Fig. 1



meso-1

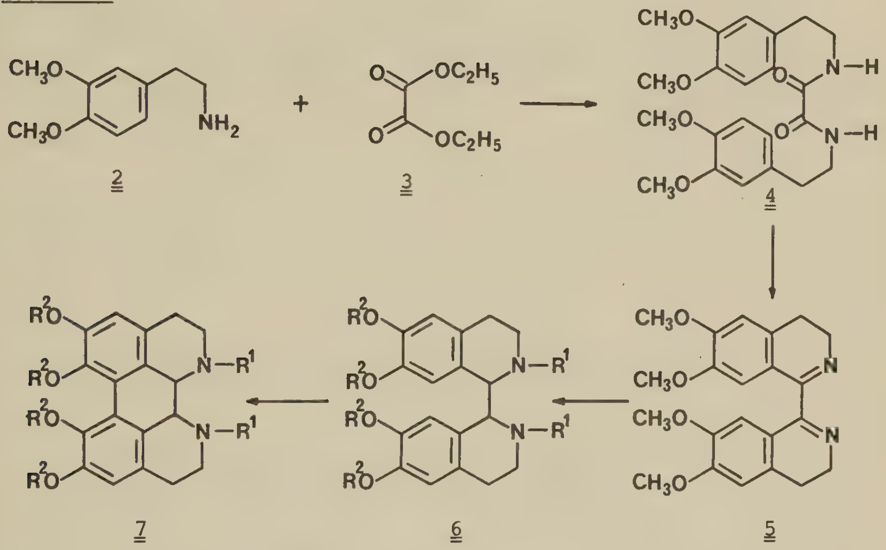


racemo-1

Die geplante Synthese des Verbindungstyps 1 ist in Schema 1 kurz skizziert. Dieser Plan erschien uns attraktiv, da die Syntheseschritte bis zum Zwischenprodukt 5 bereits bekannt waren [16] (vergl. Abschnitt 2.2.2.). Im folgenden beschreiben wir unsere Erfahrungen mit der Synthese solcher Systeme, wobei

wir insbesondere konfigurativen und konformativen Einflüssen auf die Aryl,Aryl-Verknüpfungsreaktion von 6 nach 7 Beachtung schenkten.

Schema 1



3.2. Reduktion des Tetrahydrobiisochinolins 5.

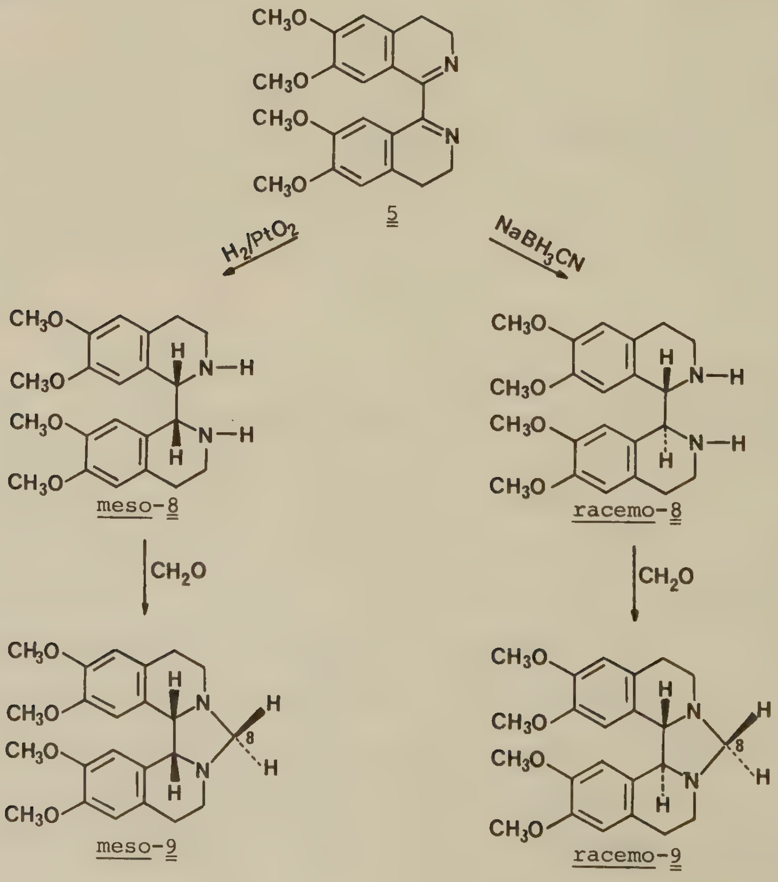
Für die Reduktion der Iminfunktionen in 5 fanden wir zwei Methoden, die stereospezifisch entweder zum meso- (meso-8) oder zum racemo-Octahydrobiisochinolin (racemo-8) führten (Schema 2).

Bei der Hydrierung einer äthanolischen Lösung des Monohydrochlorids von 5 über Platinoxid bei ca. 50 psi wurde ausschliesslich meso-8 isoliert (80 %). In Gegenwart eines Ueberschusses Salzsäure unter sonst analogen Bedingungen erhielten wir Gemische der beiden Diastereoisomeren meso-8 und racemo-8

im Verhältnis von etwa 7 : 2. Nach dem Schmelzpunkt (169 - 173°) zu urteilen muss bei der von Matsuo et al. [16] beschriebenen Hydrierung nur das meso-Octahydrobiisochinolin (meso-8) isoliert worden sein.

Bei der Reduktion von 5 mit Natriumcyanoborhydrid in saurem Medium [61] isolierten wir ausschliesslich racemo-8, Smp. 192° (74 %).

Schema 2



Da die Spektraleigenschaften von meso-8 und racemo-8 einander so ähnlich sind, dass sich daraus keinerlei Hinweise für ihre Konfigurationen ergeben, wurden sie in die schon von Schmid et al. [8] hergestellten Aminale meso-9 und racemo-9 überführt. Die entsprechenden Aminale zeichnen sich durch die Diastereotopie (bei meso-9) bzw. Homotopie (bei racemo-9) der geminalen Protonen an C(8) aus (vergl. Abschnitt 2.2.1.1.).

Die vorliegenden Resultate erlauben noch keine überzeugende Erklärung für die umgekehrte Stereospezifität der beiden Reduktionsmethoden.

3.3. N,N'-Disubstituierte Octahydrobiisochinoline

Die Umsetzung von meso-8 bzw. racemo-8 mit Chlorameisensäureäthylester ergab die Bisurethane meso-10, Smp. 217° bzw. racemo-10 (Schema 3), Smp. 150° (beide über 90 %). Rotationsisomerie der N-CO Bindungen kompliziert ihre ^{1}H-NMR.-Spektren in Deuterochloroform, jedoch nicht in Trifluoressigsäure unter Sauerstoffausschluss[1)], wo beide Isomere die der C_s bzw. C_2-Symmetrie entsprechenden Zweiprotonensingulette für H-C(5)/H-C(5'), H-C(8)/H-C(8') und H-C(1)/H-C(1') aufweisen.

Die Reduktion des Bisurethans racemo-10 mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid lieferte

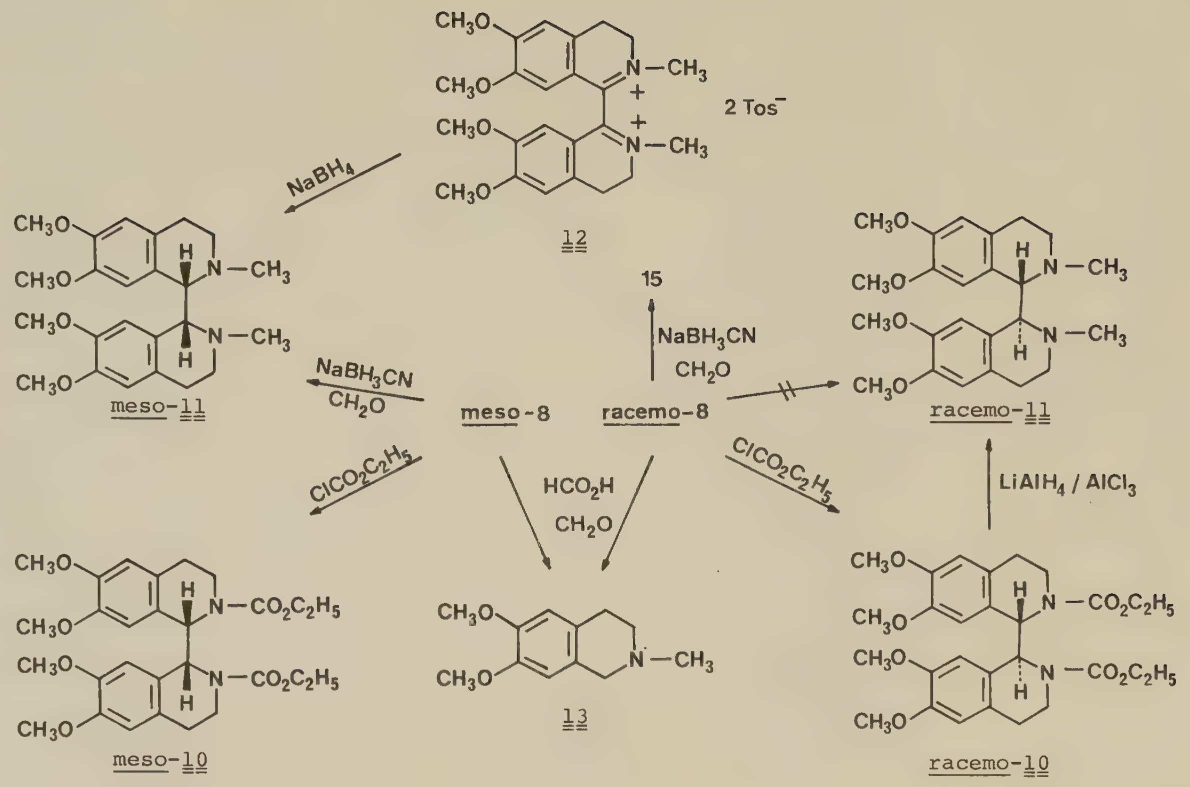
---

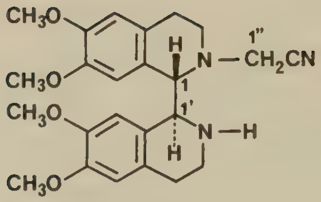
1) In Gegenwart von Sauerstoff erleiden meso-10 und racemo-10 einen oxydativen C(1)-C(1')-Bindungsbruch zum entsprechend substituierten 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz 34 (vergl. Abschnitt 3.8).

(83 %) das N,N'-Dimethylderivat racemo-11, Smp. 157° (Schema 3). Die analoge Reduktion von meso-10 wurde nicht untersucht, da meso-11 (Smp. 139°) auf einfacherem Weg durch Quaternisierung von 5 mit p-Toluolsulfonsäuremethylester zum Biisochinoliniumsalz 12 (100 %) und anschliessende Reduktion mit Natriumborhydrid zugänglich war (70 %) (Schema 3). Bemerkenswert ist die Umkehr der Sterospezifität bei der Reduktion von 12 zu meso-11 im Vergleich zu derjenigen von 5 zu racemo-8 mit Natriumcyanoborhydrid. Unter Leuckart-Wallach-Methylierungsbedingungen (Formalin/Ameisensäure, 80°) wurde C(1)-C(1') Bindungsspaltung beobachtet. Sowohl meso-8 wie auch racemo-8 ergaben (90 %) das N-Methyltetrahydroisochinolin 13 [62] (Schema 3) welches unabhängig durch analoge Methylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 14 [63] erhalten wurde.

Durch reduktive Methylierung mit Formaldehyd/Natriumcyanoborhydrid entstand aus meso-8 die N,N'-dimethylierte Verbindung meso-11 (95 %) (Schema 3), aus racemo-8 jedoch erhielten wir ein komplexes Gemisch, aus dem in ca. 50 % Ausbeute eine Verbindung A isoliert wurde, deren Komposition und Konstitution zur Zeit noch nicht vollständig geklärt sind. Diese Verbindung zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern ab ca. 170° allmähliche Zersetzung unter Gasentwicklung. Bisher konnten noch keine übereinstimmenden Elementaranalysen erhalten werden. Das ^{1}H-NMR.- und das ^{13}C-NMR.-Spektrum stehen im Einklang mit einem Strukturteil, der durch die Konstitutionsformel 15 dargestellt ist, und zwar folgendermassen:

Schema 3


12
2 Tos⁻
NaBH4
meso-11
NaBH3CN
CH2O
meso-8
racemo-8
15
racemo-11
ClCO2C2H5
HCO2H
CH2O
LiAlH4 / AlCl3
meso-10
13
racemo-10



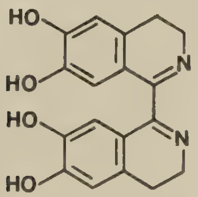
15

Neben den vier Einprotonensinguletten der aromatischen Protonen im Bereich von 6,8 - 5,9 ppm und den vier Dreiprotonensinguletten der OCH_3-Gruppen im Bereich von 3,9 - 3,3 ppm weist das ^1H-NMR.-Spektrum zwei AB-Systeme mit Zentrum bei 4,51 ppm (J_{AB}=9 Hz) und bei 4,05 ppm (J_{AB}=10 Hz) auf, welche einerseits den beiden Methinprotonen an C(1) und C(1') und andererseits den beiden Methylenprotonen an C(1'') zuzuordnen sind. Ein breites Singulett bei 1,59 ppm, mit D_2O "auswaschbar", wäre dem N-H zuzuschreiben. Aus dem ^{13}C-NMR.-Spektrum besonders erwähnenswert sind ein breites Singulett bei 132 ppm für C≡N, ein Triplett bei 82,72 ppm für C(1'') und je ein Dublett für C(1) und C(1') bei 71,83 und 66,84 ppm. Als weiteren Hinweis für Strukturteil 15 betrachten wir die nach längerem Kochen in Aethanol quasi quantitativ stattfindende Umwandlung von A zum Aminal racemo-8. Schwierigkeiten für eine sichere Zuordnung zu Struktur 15 hingegen bereitet einerseits die Tatsache, dass Verbindung A im IR.-Spektrum keine N-H-Bande zeigt und andererseits eine Absorbtionsbande bei 2450 cm^{-1} aufweist, welche dem Frequenzbereich von B-H-Schwingungen entspricht. Allerdings konnten wir im ^1H-NMR.-Spektrum keine Signale finden, die B-H-Kopplungen aufweisen. Die Anwesenheit von Bor wurde jedoch durch Atomabsorbtion nachgewiesen. Wir vermuten, dass in A die Struktur 15

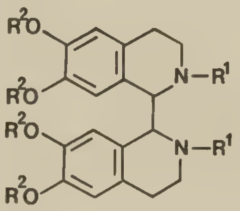
in noch unbekannter Weise mit einem Borhydrid entweder komplexiert oder verunreinigt ist.

3.4. Tetraphenole

Die Demethylierung der Tetramethoxybiisochinoline 5, meso-8, racemo-8 und meso-11 mit 48proz. Bromwasserstoffsäure lieferte die entsprechenden Tetraphenole 16, meso-17, racemo-17 und meso-18 als Dihydrobromide in guter Ausbeute. Trotz teilweise schlechter Elementaranalysenwerte können ihre Strukturen aufgrund der ^{1}H-NMR.-Spektren als gesichert gelten.



16



	R^1	R^2
17	H	H
18	CH_3	H
19	$CO_2C_2H_5$	$CO_2C_2H_5$
20	$CO_2C_2H_5$	H

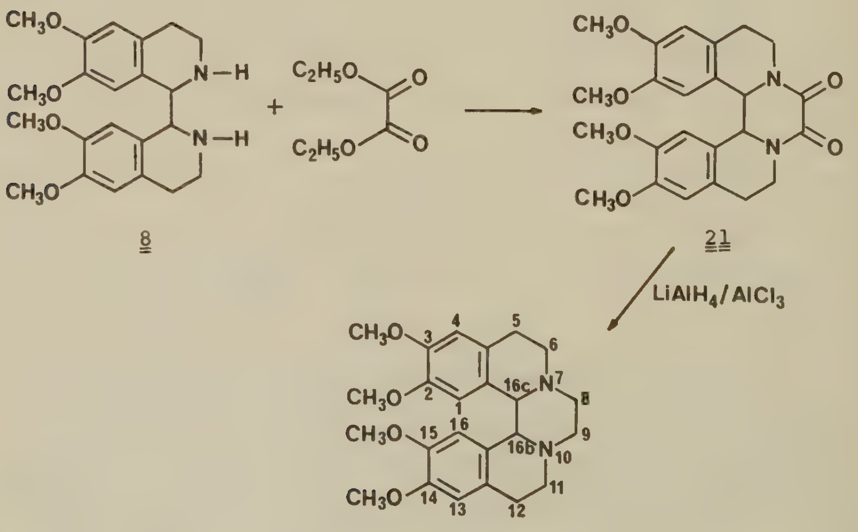
Bei der Acylierung der Tetraphenole meso-17 bzw. racemo-17 mit einem Ueberschuss Chlorameisensäureäthylester entstanden die Hexaäthoxycarbonylderivate meso-19 und racemo-19. Auch diese Urethane zeigen bei Raumtemperatur komplexe ^{1}H-NMR.-Spektren, deren Signale sich jedoch bei 120° zu den für symmetrisch substituierte Octahydrobiisochinoline typischen Mustern vereinfachen.

Milde alkalische Verseifung von meso-19 bzw. racemo-19 ergab die Tetrahydroxybiisochinoline meso-20 bzw. racemo-20[1), bei denen sich die gehinderte Amidrotation wiederum in der Komplexität der ^{1}H-NMR.-Spektren äusserte.

3.5. N,N'-C_2-überbrückte-Octahydrobiisochinoline (Diisochinopyrazine).

Die Kondensation der Octahydrobiisochinoline meso-8 und racemo-8 mit Oxalsäurediäthylester lieferte die Oxaloderivate (Diisochinopyrazindione) meso-21 bzw. racemo-21 welche sich mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid in die

Schema 4



---

1) In Trifluoressigsäure in Gegenwart von Sauerstoff erleiden meso-20 und racemo-20, analog den Tetramethoxybisurethanen meso-10 und racemo-10, C(1)-C(1')-Bindungsbruch zum 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz 35 (vergl. Abschnitt 3.8.).

äthanoüberbrückten Biisochinolinderivate (Diisochinopyrazine) meso-22, bzw. racemo-22 (70 - 80 %) überführen liessen (Schema 4).

Interessant sind die ^{1}H-NMR.-Spektren dieser N,N'-überbrückten Octahydrobiisochinoline, aus denen sich gewisse konformationelle Aspekte ableiten lassen.

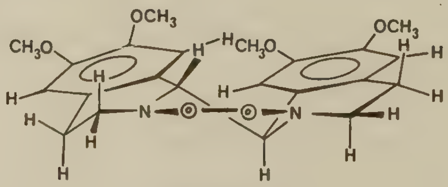
Das 360-MHz-^{1}H-NMR.-Spektrum von racemo-21 zeigt für die vier aromatischen Protonen zwei Singulette gleicher Intensität mit sehr unterschiedlichen chemischen Verschiebungen bei 6,74 und 5,44 ppm. Die Methinprotonen an C(16b) und C(16c) erscheinen als ein Singulett bei 4,65 ppm und die OCH_3-Gruppen treten als zwei Sechsprotonensingulette mit ebenfalls relativ grossem Unterschied der chemischen Verschiebung bei 3,88 und 3,34 ppm auf. Das für aromatische Protonen bei ungewöhnlich hohem Feld liegende Singulett bei 5,44 ppm ist den beiden "inneren" Protonen H-C(1) und H-C(16) zuzuschreiben, denn diese werden durch den ihnen jeweils gegenüberliegenden Benzolring stark abgeschirmt. Diese Anisotropie scheint sich etwas weniger ausgeprägt auch auf die "inneren" OCH_3-Gruppen an C(2) und C(15) auszuwirken: Im Vergleich zu den OCH_3-Gruppen der nicht überbrückten und methylenüberbrückten Biisochinoline 8, 11 und 9 erscheinen sie, um 0,3 ppm nach höherem Feld verschoben, bei 3,34 ppm.

Im weiteren weist das Spektrum bei 5,00 ppm ein degeneriertes dxdxd-Signal mit Kopplungskonstanten J=12, 5 und 3 Hz auf. Dieses ordnen wir je einem in äquatorialer Lage vorliegenden Proton an C(6) und C(11) mit je einem geminalen (J=12 Hz) und zwei offenbar in Gauchekonformation vorliegenden, vicinalen

(J=3 und 5 Hz) Kopplungspartnern zu. Nehmen die beiden Tetrahydropyridinringe je eine Quasisesselkonformation ein (vergl. Fig. 2), so kommen die beiden äquatorialen Protonen an C(6) und C(11) koplanar zur jeweils benachbarten Carbonylgruppe in deren Anisotropiebereich zu liegen und erscheinen deshalb gegenüber den axialen Protonen an C(6) und C(11) um 2,15 ppm nach tieferem Feld verschoben. In dieser Konformation besitzt das Molekül C_2-Symmetrie.

Nehmen die Tetrahydropyridinringe Wannenkonformationen ein, so unterscheiden sich die axialen und äquatorialen Methylenprotonen an C(6) und C(11) bezüglich ihrer Lage zu den benachbarten Carbonylgruppen nicht mehr so ausgeprägt ($\sphericalangle H_{äqu}$ / C=O ≈45° und $\sphericalangle H_{ax}$/C=O ≈75°), so dass diese Protonen beim Vorliegen einer solchen Konformation ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen würden. Eine Wannenkonformation der Tetrahydropyridinringe in racemo-21 lässt sich auch bei höheren Temperaturen nicht erzwingen: Das 100 MHz-^{1}H-NMR.-Spektrum (gemessen in Deuteronitrobenzol) ist im Bereich von 30 - 90° temperaturunabhängig.

Fig. 2

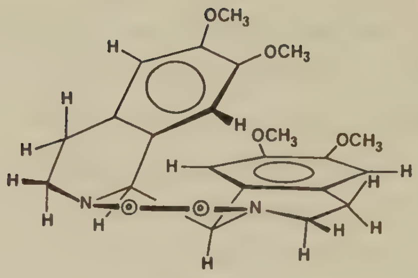


racemo-21

Im 360-MHz-^{1}NMR.-Spektrum von meso-21 erscheinen die vier aromatischen Protonen als Singulette bei 6,85, 6,76, 6,56 und 6,00 ppm. Die beiden Methinprotonen an C(16b) und C(16c) treten als AX-System bei 5,53 und 5,09 ppm mit einer Kopplungskonstante J_{AX}=4 Hz auf und die OCH_3-Gruppen zeigen sich als vier Dreiprotonensingulette bei 3,90, 3,88, 3,78 und 3,34 ppm. Das Molekül liegt offenbar in einer unsymmetrischen Konformation vor, in der die beiden Isochinolinteile leicht gegeneinander verdrillt sind, so dass die beiden Methinprotonen an C(16b) und C(16c) nicht synperiplanar zueinander stehen. Aufgrund der Kopplungskonstante von 4 Hz dürften die beiden Protonen einen Diederwinkel von ca. 10 - 20° aufspannen (vergl. Fig. 3). Durch diese Verdrillung wird, im Gegensatz zu racemo-21, jeweils nur ein "inneres" aromatisches Proton bzw. eine "innere" OCH_3-Gruppe durch die Abschirmung des gegenüberliegenden Benzolrings nach höherem Feld (δ=6,00 bzw. 3,30 ppm) verschoben. Die dxdxd Signale bei 4,72 ppm und 4,66 ppm mit Kopplungskonstanten J=12,5, 7,0 und 3,0 Hz bzw. 13,0, 5,0 und 3,0 Hz ordnen wir aufgrund ihrer Tieffeldlage und ihres Kopplungsverhaltens wiederum je einem, in äquatorialer Lage und koplanar zur benachbarten Carbonylfunktion sitzenden Proton C(6) und C(11) zu. Auch in diesem Fall ist das ^{1}H-NMR.-Spektrum (gemessen in Deuteronitrobenzol) im Bereich von 30 - 100° temperaturunabhängig.

Im Gegensatz zu den Diisochinopyrazindionen racemo-21 und meso-21, welche infolge der beiden Amidfunktionen eine relativ geringe Beweglichkeit aufweisen und bis mindestens 90° in einer Konformation fixiert vorliegen, besitzen die

Fig. 3



meso-21

Diisochinopyrazine racemo-22 und meso-22 eine vergleichsweise grosse Flexibilität, die das Durchlaufen vieler Konformationen ermöglicht.

So zeigt racemo-22 bei -60° in 100-MHz-^{1}H-NMR.-Spektrum ein ca. 1 : 1 Gemisch zweier, im Vergleich zur NMR.-Zeitskala langsam miteinander im Gleichgewicht stehender symmetrischer Konformere A und B (vergl. Abbildung 1a). Während im Konformer B die aromatischen Protonen als zwei Singulette mit ähnlicher chemischer Verschiebung bei 6,94 und 6,64 ppm und die OCH_3-Gruppen als ein Singulett bei 3,90 ppm erscheinen, zeigt das Konformer A ein dem Diisochinopyrazindion racemo-21 ähnliches Spektrum, in dem sowohl die aromatischen Protonen als auch die OCH_3-Gruppen als zwei Signale mit sehr unterschiedlichen chemischen Verschiebungen auftreten, und zwar als zwei Einprotonensingulette bei 6,69 und 5,57 ppm bzw. als zwei Sechsprotonensingulette bei 3,90 und 3,41 ppm. Analog zu racemo-21 liegen in Konformer A von racemo-22 die beiden aromatischen Ringe wahrscheinlich nahe beieinander (im Modell gestaffelt parallel), so dass auch hier die "inneren" aromatischen Protonen

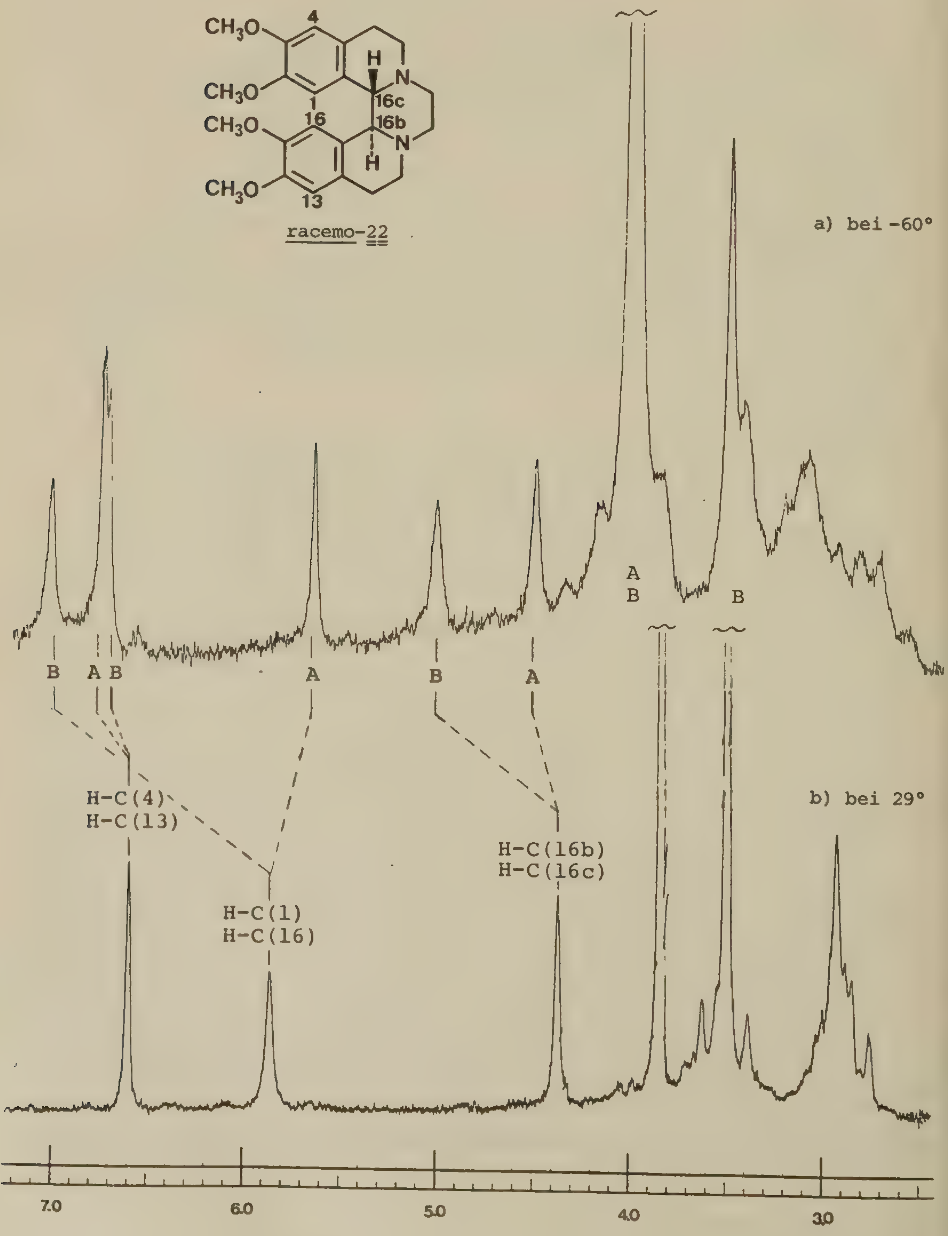
(H-C(1) und H-C(16)) und die "inneren" OCH_3-Gruppen (an C(2) und C(15)) in den Abschirmungsbereich des gegenüberliegenden Benzolrings gelangen und eine Verschiebung nach höherem Feld erleiden. Der wesentlich geringere Unterschied in der chemischen Verschiebung der "inneren" und "äusseren" aromatischen Protonen bzw. Methoxygruppen im Konformer B lässt vermuten, dass hier die beiden aromatischen Ringe weiter voneinander entfernt liegen (im Modell schief oder orthogonal zueinander). Konformationen dieses Typs lassen sich ausgehend von Konformer A durch Rotation um die C(16b)-C(16c)-Bindung erreichen, wie dies schematisch in Fig. 4 dargestellt ist.

Fig. 4

Konformer A Konformer B

Beim Aufwärmen auf 29° erhielt man über ein Koaleszenzspektrum bei -20° ein Spektrum, welches nun dem dynamischen Durchschnitt eines ca. 4 : 1-Gemisches der beiden Konformeren A und B entspricht (vergl. Abbildung 1b). Die erwähnte Gleichgewichtszusammensetzung ergibt sich aus der Lage des dynamisch gemittelten Signals bei 29° (5,86 ppm) der aromatischen Protonen H-C(1) und H-C(16) bezüglich der separaten Signallagen dieser Protonen bei -60° (6,94 ppm für Konformer B und 5,57 ppm für Konformer A). Die für das 4 : 1 Konformerenverhältnis im 29°-Spektrum um 0,2 ppm zu hohe Lage des gemittelten Signals

Abbildung 1: Temperaturabhängigkeit des ^{1}H-NMR.-Spektrums (100 MHz, $CDCl_3$) von racemo-22. Im Tieftemperaturspektrum sind die Signale von Konformer A mit A und diejenigen von Konformer B mit B bezeichnet.



(4,38 ppm) der beiden Methinprotonen bezüglich ihrer separaten Signallagen bei -60° (4,93 und 4,42 ppm) ist wahrscheinlich auf eine zusätzliche Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung dieser Protonen zurückzuführen.

Meso-22 zeigt bei -20° ein dem Diisochinopyrazindion meso-21 ähnliches ^{1}H-NMR.-Spektrum (siehe Abbildung 2a), in dem die vier aromatischen Protonen als Singulette bei 6,83, 6,66, 6,50 und 6,16 ppm, die beiden Methinprotonen H-C(16b) und H-C(16c) als zwei breite Singulette bei 4,70 und 3,92 ppm und die vier OCH_3-Gruppen als je ein Singulett bei 3,86, 3,82, 3,77 und 3,20 ppm erscheinen. Meso-22 existiert also als Konformer mit C_1-Symmetrie. Beim Aufwärmen auf 150° erhält man über ein Koaleszenzspektrum bei ca. 30° ein Spektrum, in dem die vier aromatischen Protonen als zwei Zweiprotonensingulette bei 6,73 und 6,71 ppm, die beiden Methinprotonen (H-C(16b) und H-C(16c)) als ein Zweiprotonensingulett bei 4,30 ppm und die vier OCH_3-Gruppen als zwei Sechsprotonensingulette bei 3,81 und 3,58 ppm erscheinen (siehe Abbildung 2b). Im dynamischen Durchschnitt hat meso-22 also C_s-Symmetrie. (Die Spektren bei -20° und 30° wurden durch Messungen in $CDCl_3$, dasjenige bei 150° in Deuteronitrobenzol erhalten).

Modellbetrachtungen zeigen, dass es sich hier wahrscheinlich um eine behinderte Rotation um die C(16b)-C(16c)-Bindung handelt, wobei durch Drehung um diese Bindung um 120° eine Umwandlung zwischen enantiomeren Konformeren stattfindet. Dies ist schematisch in Fig. 5 dargestellt.

<u>Abbildung 2</u>: Temperaturabhängigkeit des ^{1}H-NMR.-Spektrums (100 MHz) von <u>meso-22</u>. Oberes Spektrum gemessen in $CDCl_3$ bei -20°; unteres Spektrum gemessen in $C_6D_5NO_2$ bei 150°.

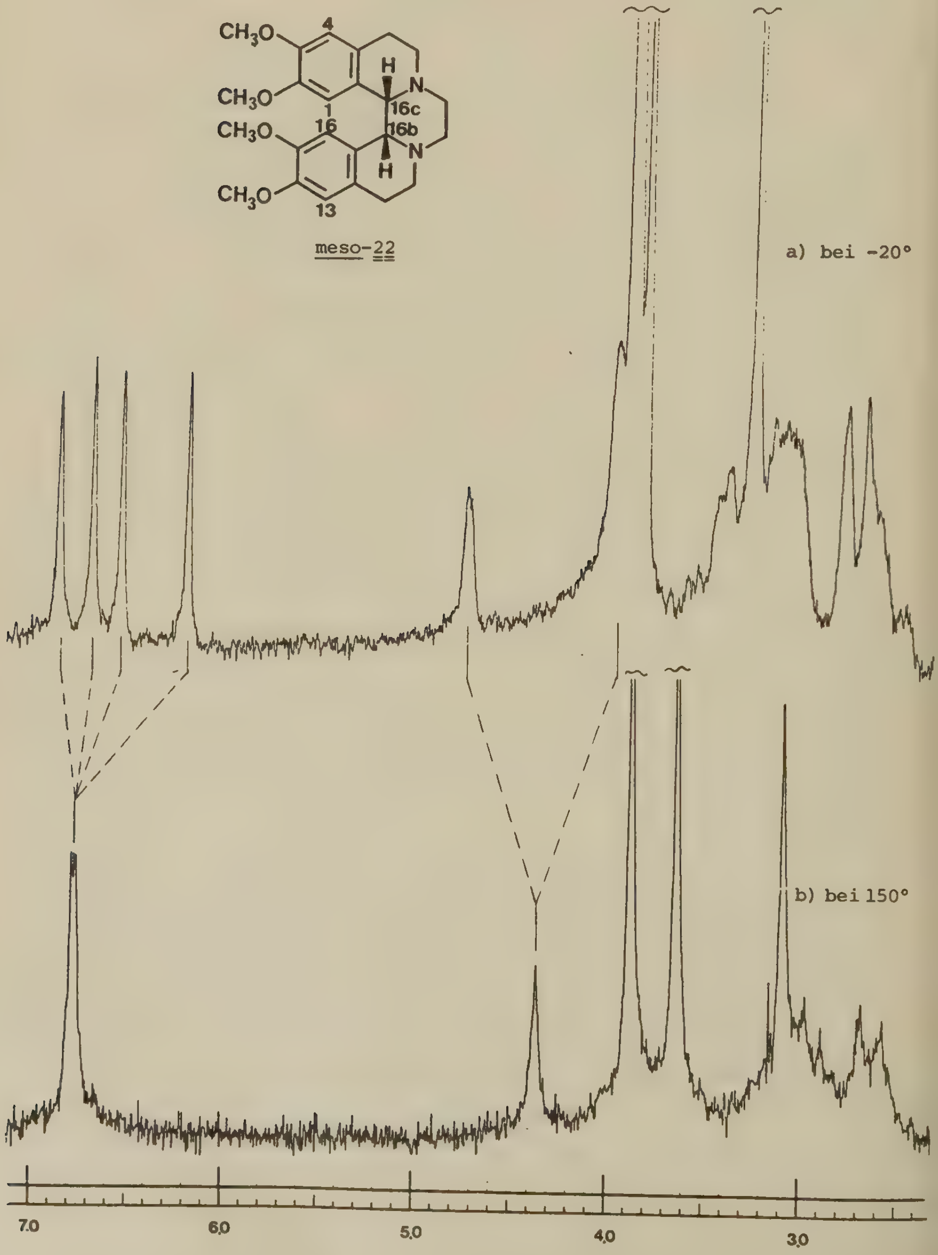


Fig. 5

3.6. Oxydative Kupplung

3.6.1. Resultate

Orientierende Versuche, Tetrahydroxydibenzophenanthroline vom Typ 1 durch phenolische Oxydation von Tetrahydroxyoctahydro-1,1'-biisochinolinderivaten mit den üblichen Einelektronen-oxydantien wie Eisen(III)chlorid oder Kaliumhexacyanoferrat(III) zu erhalten, blieben erfolglos: Sowohl nach der Oxydation von meso-17, racemo-17 und meso-18 mit Eisen(III)chlorid unter den von Frank und Tietze [38] beschriebenen Bedingungen, als auch nach der Reaktion der N,N'-Diäthoxycarbonylderivate meso-20 und racemo-20 mit Kaliumhexacyanoferrat(III) liessen sich keine einheitlichen Produkte isolieren.

Erfolgreicher verliefen die nicht phenolischen Oxydationen[1)] der Tetramethoxyoctahydrobiisochinolinderivate 8, 11 und 22. Hierbei entstanden in der meso-Serie Dienone vom

---

1) Nicht phenolische Oxydationen von Benzylisochinolinen sind in Abschnitt 2.4.3. behandelt; weitere Beispiele analoger Systeme sind in [64] beschrieben.

Morphinantyp[1] bzw. Neospirintyp[1] (23a bzw. 24) und in der racemo-Reihe vorwiegend Dibenzophenanthroline[2] (25, 26 und 27). Die Resultate sind in Schema 5 und Tabelle 1 in unterschiedlicher Weise zusammengefasst; die Ableitung der Strukturen wird in Abschnitt 3.6.2. behandelt.

In allen Fällen wurden die Oxydationen mit sieben und zwei Moläquivalenten Vanadiumoxytrifluorid bei konstanter Substratkonzentration (0,026 mmol/ml Lösung) in einem Gemisch von Trifluoressigsäure und Methylenchlorid in Gegenwart von wenig Trifluoressigsäureanhydrid und Fluorsulfonsäure durchgeführt. Die Oxydationsprodukte wurden entweder nach Chromatographie oder direkt durch Kristallisation isoliert.

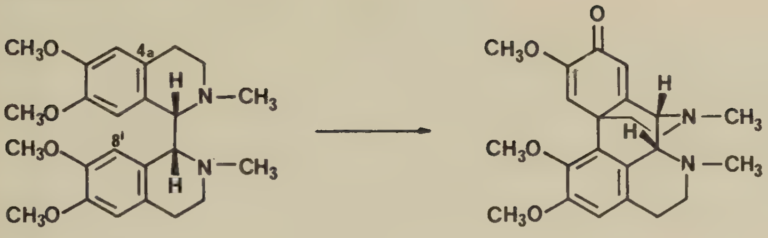
Ein Vergleich der Resultate in Tabelle 1 zeigt, dass mit Ausnahme von meso-11 die höchsten Ausbeuten jeweils bei Anwendung von zwei Moläquivalenten Vanadiumoxytrifluorid erzielt wurden. Die geringeren Ausbeuten beim Einsatz von sieben Moläquivalenten Oxydationsreagenz könnten auf eine Weiteroxydation der Kupplungsprodukte in Gegenwart von überschüssigem Vanadiumoxytrifluorid zurückzuführen sein. Für die Beobachtung, dass die Kupplung von meso-22 im Vergleich zu den anderen Derivaten langsamer erfolgt (nach 23 Std. bei 25° wurden noch 43 % Edukt zurückgewonnen) ist noch keine Erklärung offensichtlich. Bei allen anderen Oxydationen wurde nach 1-3 Std. bei -25° nur noch wenig oder kein Edukt mehr gefunden.

---

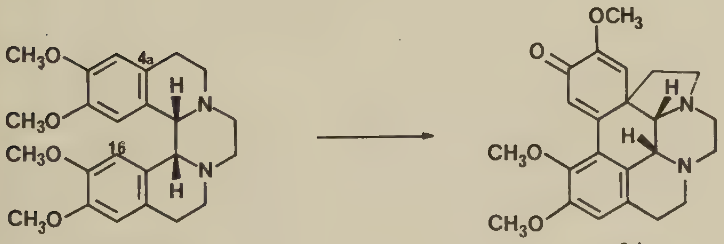
1) Die Bezeichnung Morphinan bzw. Neospirin für Typen der Struktur 23 bzw. 24 wurde in Anlehnung an die in der Isochinolinalkaloidreihe gebräuchlichen Trivialnamen verwandter Strukturtypen gewählt.

2) Für diese Produkte wird auf eine Bezeichnung in Analogie zu den Aporphinstrukturen verzichtet, da eine die Symmetrie ausdrückende Kurzbezeichnung (Dibenzophenanthrolin) zur Verfügung steht.

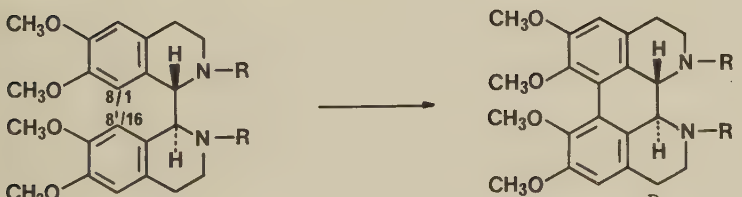
Schema 5



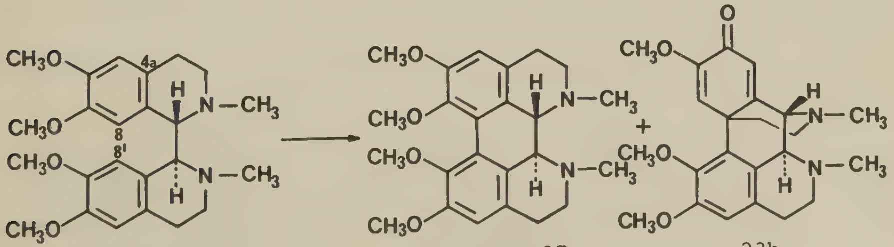
meso-11 23a



meso-22 24

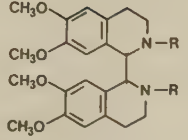
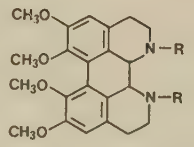
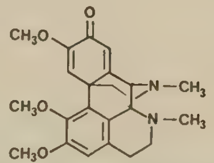
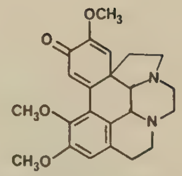


	R		R
racemo-8	H	racemo-25	H
racemo-22	$-CH_2CH_2-$	racemo-26	$-CH_2CH_2-$



racemo-11 racemo-27 23b

<u>Tabelle 1</u> Vergleichende Studie der Reaktionen der Tetramethoxyoctahydrobiisochinoline mit Vanadiumoxytrifluorid.

	Molverhältnis VOF_3/Substrat	Reaktionszeit/ Reaktionstemp.			
R = H					
meso-8	2	1,5 Std./-25°	Komplexes Gemisch; kein einheitliches Produkt isolierbar		
	7	1,5 Std./-25°			
racemo-8	2	3,0 Std./-25°	racemo-25 66%		
	7	2,0 Std./-25°	Komplexes Gemisch; kein einheitliches Produkt isolierbar		
R = CH_3					
meso-11	2	1,5 Std./-25°	Komplexes Gemisch; kein einheitliches Produkt isolierbar		
	7	1,5 Std./-25°		23a 18%	
racemo-11	2[a)]	1,5 Std./-25°	racemo-27 48%	23b 32%	
	7	1,5 Std./-25°	racemo-27 16%	23b 24%	
R=$-CH_2CH_2-$					
meso-22	2[b)]	23 Std./+25°			24 18%
	7[c)]	1,5 Std./+25°	Komplexes Gemisch; kein einheitliches Produkt isolierbar		
racemo-22	2	1,5 Std./-25°	racemo-26 72%		
	7	1,5 Std./-25°	racemo-26 34%		

a) b) c) Zurückgewonnenes Edukt: a) 8%, b) 43%, c) 4%

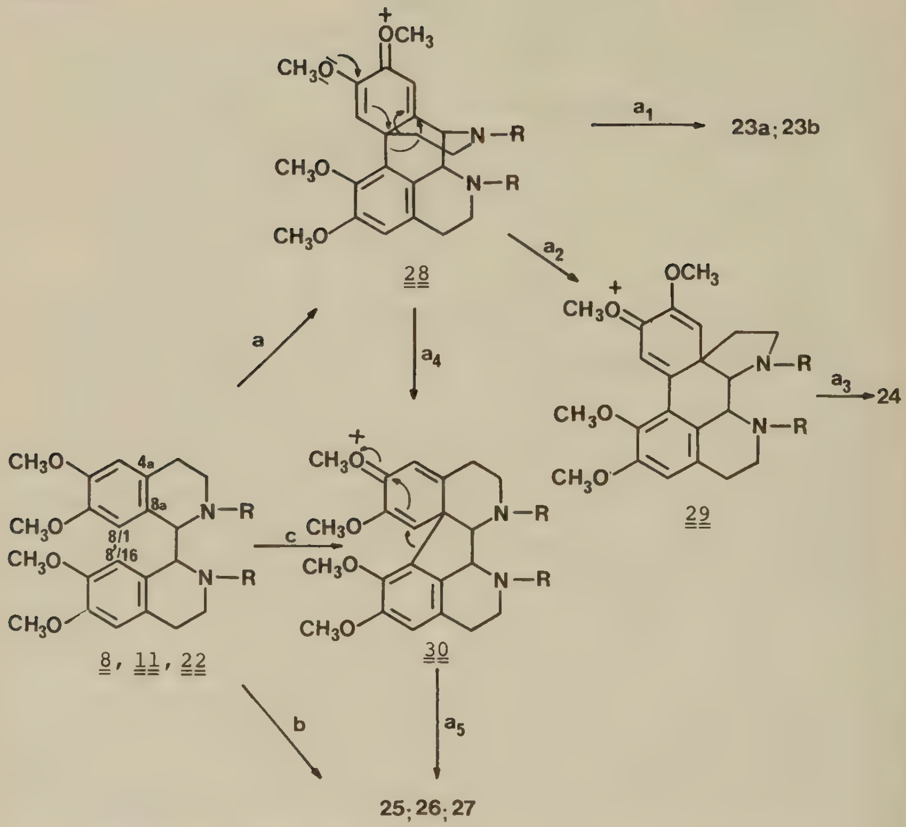
3.6.2. Bildung der Kupplungsprodukte

Die Bildung der Dienone vom Morphinantyp 23a und 23b verläuft sehr wahrscheinlich durch primäre Verknüpfung der Kohlenstoffatome C(8') und C(4a) (ortho,para-Kupplung) zum Zwischenprodukt 28 (R=CH_3) und anschliessende Demethylierung (Schema 6, Weg a, a_1).

Für das Dienon vom Neospirintyp 24 formulieren wir - in Anlehnung an die von Kupchan et al. [51] in der Benzylisochinolinreihe postulierten Mechanismen (vergl. Abschnitt 2.4.3.) - den Entstehungsweg wie folgt: Im ersten Schritt erfolgt ebenfalls eine ortho-para-Kupplung zum Zwischenprodukt 28 und anschliessend vor der Demethylierung eine [1,2]-Alkylwanderung zum Neospirindienongerüst 29 (R=-CH_2CH_2-) (Weg a, a_2, a_3).

Kupchan et al. [50] [51] vermuteten, dass auch die Bildung von Aporphinen bei der nicht phenolischen Oxydation von Benzylisochinolinen primär durch ortho,para-Kupplung über Morphinandienonzwischenprodukte verläuft, wobei diese durch zwei aufeinanderfolgende [1,2]-Arylwanderungen über Proerythrinadienone zu Aporphinen umlagern (vergl. Abschnitt 2.4.3.). Einen analogen Reaktionsverlauf über das Dienon 30 (Weg a, a_4, a_5) glauben wir zumindest für die Bildung des Dibenzophenanthrolins racemo-26 aus racemo-22 ausschliessen zu können, da hier ein entsprechendes Morphinandienonzwischenprodukt des Typs 28 (R=-CH_2CH_2-) aus Spannungsgründen kaum möglich ist. Wir vermuten daher, dass racemo-26 und in Analogie dazu auch racemo-25 sowie racemo-27 durch eine direkte ortho,ortho-Kupplung (Verknüpfung von C(1), C(16) bzw. C(8), C(8')) der entsprechenden Octahydrobiisochinoline entstehen (Weg b).

Schema 6



Die vorliegenden Resultate zeigen, dass der Kupplungsmodus (ortho,ortho oder ortho,para) wesentlich von der relativen Konfiguration (an C(1), C(1')) der Octahydrobiisochinolinderivate abhängt. In der racemo-Serie findet mit racemo-8 und racemo-22 ausschliesslich und im Falle von racemo-10 bevorzugt ortho,ortho-Kupplung zu Dibenzophenanthrolinen statt[1] (Weg b). Bei den meso-Dia-

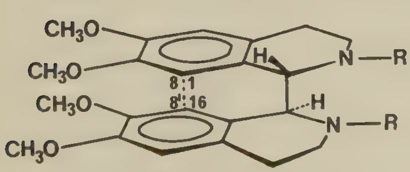
---

1) Beim Einsatz von sieben Moläquivalenten Vanadiumoxytrifluorid erhielten wir zwar im Falle von racemo-11 mehr Dienon 23b als Dibenzophenanthrolin racemo-27, dies dürfte jedoch auf die schnellere Ueberoxydation von racemo-27 gegenüber 23b zurückzuführen sein.

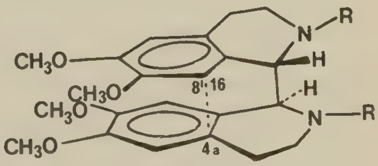
stereoisomeren von 11 und 22 trifft man ausschliesslich ortho, para-Kupplung unter Ausbildung von Morphinandienonen (Weg a) an.

Dieses unterschiedliche Kupplungsverhalten der meso- und racemo-Diastereoisomeren lässt sich mithilfe von Modellbetrachtungen wie folgt erklären: Für racemo-8 und racemo-11 sind Konformationen mit einer parallelen Ueberlagerung - und somit einer günstigen Ueberlappung der p-Orbitale - sowohl der beiden ortho-Kohlenstoffatome (C(8),C(8'))als auch des ortho- und des para-Kohlenstoffatoms (C8'), C(4a)) möglich (vergl. Fig. 6). Bei der Annäherung der beiden ortho-Kohlenstoffatome scheint die Spannung aber kleiner zu sein, was die ausschliessliche bzw. bevorzugte Bildung der Dibenzophenanthroline racemo-25 bzw. racemo-27 aus racemo-8 bzw. racemo-11 erklären könnte. Racemo-22 hingegen ist konformationell so fixiert, dass eine Annäherung der ortho- und para-Kohlenstoffatome (C(16) und C(4a)) nicht möglich ist; tatsächlich fanden wir auch hier nur das ortho,ortho-Kupplungsprodukt racemo-26.

Fig. 6



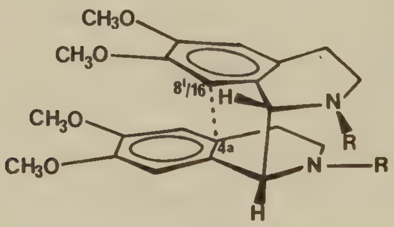
ortho,ortho-Ueberlagerung



ortho,para-Ueberlagerung

Bei den meso-Diastereoisomeren von 8, 11 und 22 ist eine Konformation mit paralleler Ueberlagerung der ortho- und para-Kohlenstoffatome etwas günstiger, was hier die Abwesenheit der ortho-ortho-Kupplungsprodukte erklären könnte. Entsprechend der Konformationsformel (Fig. 7) findet man bei meso-11 und meso-22 ausschliesslich Bildung der ortho,para-Kupplungsprodukte 23a und 24.

Fig. 7



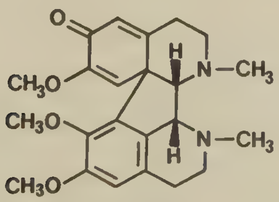
ortho,para-Ueberlagerung

3.6.3. Strukturableitung der Kupplungsprodukte

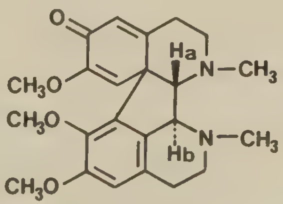
Die UV.-Spektren der Dibenzophenanthroline racemo-25, racemo-26 und racemo-27 weisen Absorptionen im Bereich von 300 nm und 270 nm auf, wie sie auch bei entsprechend methoxy-substituierten Aporphinen zu finden sind [65]. Wegen ihrer Symmetrie zeigen sie einfache ^{1}H-NMR.-Spektren, in denen die aromatischen Protonen und die Methinprotonen als je ein Zweiprotonensingulett (im Bereich von 6,6 bzw. 3,3 - 2,8 ppm), die OCH_3-Gruppen als zwei Sechsprotonensingulette (im Bereich von 3,8 und 3,6 ppm) und die beiden NCH_3-Gruppen in racemo-27 als ein Sechsprotonensingulett (2,56 ppm) erscheinen.

Die Dienone vom Morphinantyp 23a und 23b zeigen die folgenden für solche Strukturen charakteristischen spektroskopischen Eigenschaften: UV.-Absorptionen um 280 nm ($\varepsilon \approx 6500$) und 240 nm ($\varepsilon \approx 22000$) sowie IR.-Banden bei 1670, 1645 und 1620 cm^{-1} (vergl. [66]). Im ^{1}H-NMR.-Spektrum (360 MHz, in Deuterochloroform) erscheinen das aromatische und die beiden vinylischen Protonen als je ein Singulett im Bereich von 7,3 - 6,3 ppm, die OCH_3-Gruppen als drei Dreiprotonensingulette um 3,8 - 3,9 ppm und die beiden Methylenprotonen an C(17) bei höchstem Feld als Multiplette im Bereich von 2,2 - 1,9 ppm. Die relativen Konfigurationen an C(1) und C(2) der beiden diastereoisomeren Dienone 23a und 23b ergeben sich aus der Kopplungskonstante der vicinalen Protonen H-C(1) und H-C(2): Im Dienon 23a mit am Modell abgelesenem Diederwinkel von ~30°: J=5, in 23b mit Diederwinkel ~90°: J<1.

Als Alternativstrukturen zu 23a bzw. 23b haben wir auch die Dienone vom Proerythrinatyp 31a bzw. 31b in Betracht gezogen, welche aus meso-11 bzw. racemo-11 entweder direkt durch ortho, para-Knüpfung von C(8') mit C(8a) (Schema 6, Weg c) oder über das Morphinandienonzwischenprodukt 28 durch [1,2]-Arylwanderung (Schema 6, Weg a, a_4) hätten entstehen können.



31a

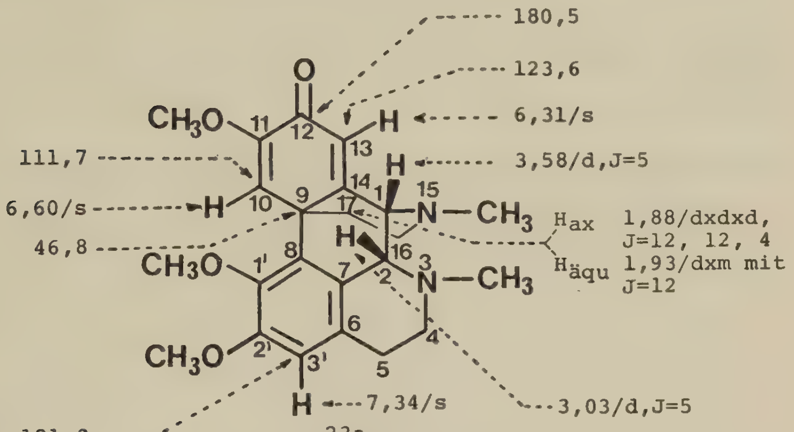


31b

Für das aus racemo-11 entstandene Produkt lässt sich die Struktur 31b jedoch aufgrund des Fehlens einer gegenseitigen Kopplung (J<1) der beiden Methinprotonen ausschliessen, denn in 31b weisen diese Protonen (Ha und Hb) einen Diederwinkel von ca. 180° auf. Die Aehnlichkeit der IR.-, UV.-, ^{1}H-NMR.- und ^{13}C-NMR.-Daten von 23a mit 23b (vergl. Fig. 8) schliessen die Struktur 31a auch für das aus meso-11 erhaltene Produkt aus und stützen somit die dafür vorgeschlagene Struktur 23a. Die in Fig. 8 angegebene Zuordnung der Protonen H-C(3'), H-C(10) und H-C(13) sowie der C-Atome C(3'), C(10) und C(13) wurde im Falle von 23b durch selektive ^{1}H/^{13}C-Entkopplungsexperimente (siehe experimenteller Teil) bestätigt.

Das Dienon vom Neospirintyp 24 (nur aus meso-22 erhalten) zeigt im UV.-Spektrum ein Maximum bei 288 nm (ε=12000) sowie – im Gegensatz zu den Dienonen vom Morphinantyp 23a und 23b – eine Schulter bei 317 nm (ε=6300) und kein Maximum bei 240 nm. Aehnlich substituierte Neospirindienone besitzen ihr längstwelliges Absorbtionsmaximum normalerweise um 350 nm (vergl. z.B. [40] [53] [55]). Die hypsochrome Verschiebung dürfte hier auf eine durch die Starrheit der polycyclischen Struktur 24 hervorgerufene Verdrillung der beiden konjugierten Systeme, Dienonring und Benzolring, verursacht sein. Das IR.-Spektrum von 24 zeigt wiederum die für Dienone charakteristischen Banden bei 1660, 1640 und 1610 cm^{-1}. Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR.-Daten sind in Fig. 9 zusammengefasst, wobei die Zuordnung der ungesättigten C-Atome C(3'), C(14) und C(17) sowie der daran gebundenen Protonen H-C(3'), H-C(14) und H-C(17) durch selektive ^{1}H/^{13}C-Entkopplungsexperimente (siehe experimenteller Teil) gesichert ist. Im unen-

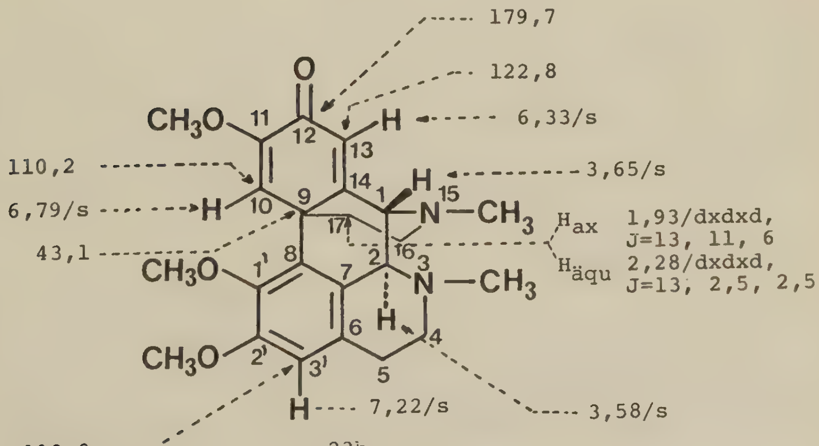
Fig. 8 Zuordnung einiger charakteristischer ^{1}H-NMR.- und ^{13}C-NMR.-Signale der Dienone vom Morphinantyp 23a und 23b ; ^{1}H-NMR. (400 MHz, $CDCl_3$), ^{13}C-NMR. (25,2 MHz, $CDCl_3$).



23a

UV. (C_2H_5OH): Max. 280/7100
Max. 237/21600

IR. ($CHCl_3$) : 1670; 1645; 1620



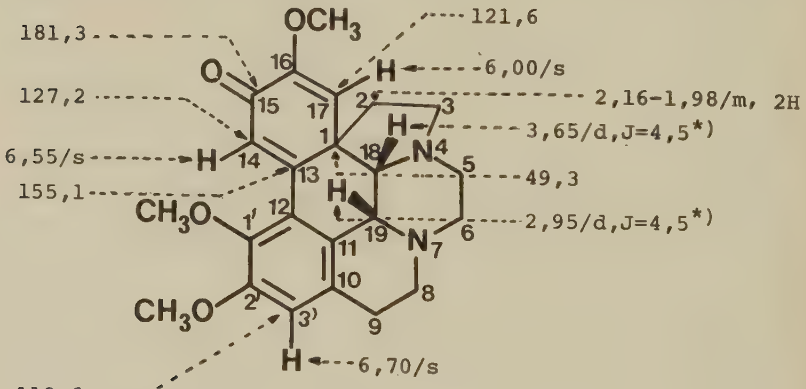
23b

UV. (C_2H_5OH): Sch. 275/6200
Max. 237/21600

IR. ($CHCl_3$) : 1670; 1645; 1620

koppelten ^{13}C-NMR.-Spektrum weist das Signal des β zur Carbonylgruppe liegenden C-Atoms C(17) drei $^{3}J_{C-H}$-Kopplungen von je 6 Hz auf, was - in alleiniger Uebereinstimmung mit einem Dienon vom Neospirintyp 24 - die vicinale Nachbarschaft von drei Protonen (2H-C(2) und H-C(18)) zu diesem C-Atom (C(17) bestätigt.

Fig. 9 Zuordnung einiger charakteristischer ^{1}H-NMR.- und ^{13}C-NMR.-Signale des Dienons vom Neospirintyp 24; ^{1}H-NMR. (400 MHz, $CDCl_3$ oder C_6D_6 (mit * bezeichnet), ^{13}C-NMR. (25,2 MHz, $CDCl_3$).



24

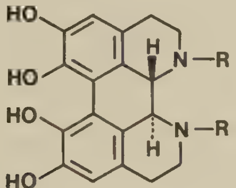
UV. (EtOH) : Sch. 317/6250
Max. 288/12340

IR. ($CHCl_3$): 1660; 1640; 1610

3.7. Zielprodukte

Racemo-27 wurde durch Kochen in 48proz. Bromwasserstoffsäure zum Dihydrobromid des in dieser Arbeit zum Ziel gesetzten N,N'-Dimethyl-tetrahydroxydibenzophenanthrolins racemo-32 · 2HBr. O-demethyliert (56 %). Das hochschmelzende Salz zeigt ein zu racemo-27 ähnliches UV.-Spektrum mit einer Schulter bei 305 nm

(ε=6500) und einem Maximum bei 280 nm (ε=9650). Für das ^{1}H-NMR.-Spektrum musste racemo-32 · 2HBr in einem Gemisch von Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid gelöst werden, wo es sehr wahrscheinlich als Tetra-O-trifluoracetylderivat vorliegt. Dieses Spektrum zeigt entsprechend der Symmetrie von racemo-32 je ein Zweiprotonensingulett für die beiden Aromaten- bzw. Methinprotonen bei 7,56 bzw. 5,45 ppm, sowie ein Sechsprotonensingulett für die beiden NCH_3-Gruppen bei 3,11 ppm.



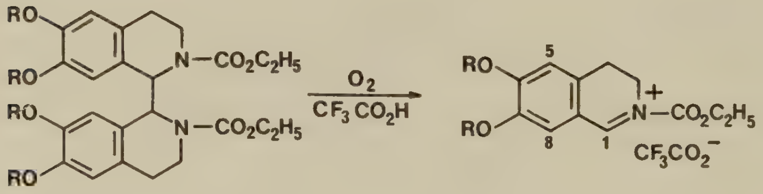
	R
racemo-32	CH_3
racemo-33	$-CH_2CH_2-$

Eine analog durchgeführte Demethylierung des äthanoüberbrückten Dibenzophenanthrolins racemo-26 lieferte das entsprechende ebenfalls hochschmelzende Dihydrobromid racemo-33 · 2HBr. mit ähnlichen Spektraleigenschaften wie racemo-32 · 2HBr.

3.8. Oxydative Spaltungen

In diesem Abschnitt berichten wir über eine an gewissen Biisochinolinderivaten beiläufig beobachtete C(1)-C(1') Bindungsspaltung.

Die N,N'-Diäthoxycarbonyl-tetramethoxy und -tetrahydroxy-octahydrobiisochinolinderivate meso-10, racemo-10, meso-20 und racemo-20 wurden bei Raumtemperatur in Trifluoressigsäurelösung unter Lufteinwirkung innerhalb weniger Stunden oder bei Einleiten von Sauerstoff innerhalb weniger Minuten quantitativ in die N-Aethoxycarbonyl-dimethoxy- bzw. -dihydroxy-3,4-dihydro-isochinoliniumtrifluoracetate 34 bzw. 35 umgewandelt. Aehnliche, ebenfalls unter oxydativen Bedingungen stattfindende C(1)-C(1')-Bindungsspaltungen von anderen Biisochinolinderivaten wurden von Nielsen et al. [10] [18] beobachtet (vergl. Abschnitt 2.3.1.).

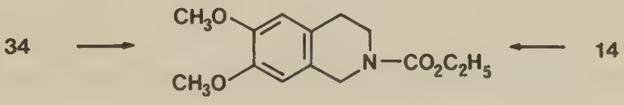


	R			R
10	CH_3		34	CH_3
20	H		35	H

Die nur ^{1}H-NMR.-spektroskopisch in Trifluoressigsäure beobachteten Acyl-dihydroisochinoliniumsalze 34 und 35 weisen drei charakteristische Tieffeldsingulette für die Protonen H-C(1), H-C(8) und H-C(5) auf, nämlich für 34 bei 9,53, 7,60 und 7,27 ppm und für 35 bei 9,37, 7,62 und 7,15 ppm. Die Methylenprotonen an C(3) bzw. C(4) erscheinen in 34 bei 4,48 bzw. 3,45 ppm und in 35 bei 4,40 bzw. 3,32 ppm als leicht degenerierte Triplette mit J=8 Hz. Die Methyl- bzw. Methylenprotonen der

Aethoxycarbonylgruppe treten hier - im Gegensatz zu anderen Aethoxycarbonylderivaten (z.B. 20) - als scharfe Triplett- bzw. Quartettsignale bei ca. 1,6 bzw. 4,7 ppm auf. Dieser Umstand sowie der geringe Unterschied in der chemischen Verschiebung der OCH_3-Gruppen (4,10 und 4,23 ppm) in 34, weisen darauf hin, dass die positive Ladung in 34 und 35 vorwiegend auf dem Stickstoffatom lokalisiert ist.

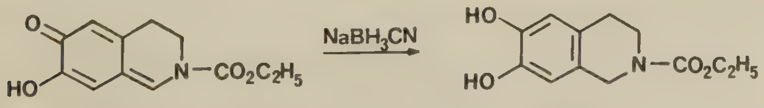
Katalytische Hydrierung einer Trifluoressigsäurelösung von 34 lieferte das Tetrahydroisochinolinderivat 36 dessen Struktur durch unabhängige Synthese aus 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14) [63] mit Chlorameisensäureäthylester gesichert wurde.



36

35 wurde durch Behandlung mit Natriumbicarbonat in die freie Base 37 überführt. Im UV.-Spektrum weist 37 neben Maxima bei 245 und 257 nm und einer Schulter bei 340 nm ein ausgeprägtes Maximum bei 403 nm (ε=22200) auf. Charakteristisch im IR.-Spektrum ist neben der C=O-Schwingung der Urethanfunktion bei 1730 cm^{-1} eine starke Bande bei 1590 cm^{-1}.

Reduktion von 37 mit Natriumcyanoborhydrid lieferte das Tetrahydroisochinolinderivat 38 in guter Ausbeute.



37 38

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Allgemeines

4.1.1. Analytische Dünnschichtchromatographie (anal. DC.)

Schichten: DC.-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} Merck 5 x 20 cm, Schichtdicke 0,25 mm, oder Fertigfolien beschichtet mit Aluminiumoxid, Macherey-Nagel Polygram Alox N/UV 254, 5 x 20 cm, Schichtdicke 0,2 mm.

Erkennungsmethoden: Das Trennresultat wurde entweder unter der UV.-Lampe (λ = 254) oder durch Besprühen mit wässriger Kaliumiodoplatinatlösung (5 ml 5proz. H_2PtCl_6-Lösung und 45 ml 10proz. KI-Lösung in H_2O verdünnt mit 100 ml H_2O) sichtbar gemacht.

Beschreibung: anal. DC. (Schicht, Laufmittel): Rf-Wert (Verbindung).

4.1.2. Präparative Dünnschichtchromatographie (präp. DC.)

Schichten: Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} Merck 20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm, oder Aluminiumoxid T, Schichtdicke 1,5 mm. Effektive Trennstrecke ca. 18 cm. Erkennungsmethode und Beschreibung wie bei 4.1.1.

4.1.3. Spektroskopische Daten

Elektronenspektren (Beckmann Acta III): UV. (Lösungsmittel): Wellenlänge der Maxima (Max.) oder Schultern (Sch.) in nm/molare Extinktion ϵ.

Infrarotspektren (Perkin - Elmer 257): IR. (Medium): Wellenzahlen in cm^{-1} Intensität: s = stark, m = mittel,

w = schwach, br. = breit (Interpretation). Es sind alle deutlich erkennbaren Banden von 3600 - 1500 cm^{-1} sowie alle Banden mit mindestens mittlerer Intensität von 1500 - 700 cm^{-1} aufgeführt.

Protonenresonanzspektren (Varian EM-360, HA-100; Brucker HX-360 und WH-400): ^{1}H-NMR. (Frequenz, Lösungsmittel): δ-Werte in ppm (Tetramethylsylsilan = 0)/Multiplizität als s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett (angegeben als δ-Bereich), br. = breit, Kopplungskonstanten J in Hz, aus dem Integral abgeleitete Protonenzahl (Interpretation). Bei entkoppelten ^{1}H-NMR.-Spektren wurden die Einstrahlungsfrequenzen und nur die in ihrer Multiplizität veränderten Signale aufgeführt.

^{13}C-Resonanzspekten (Varian XL-100): ^{13}C-NMR. (Frequenz, Lösungsmittel): δ-Werte in ppm (Tetramethylsilan = 0)/Multiplizität falls aus "off-resonance"-Spektren bekannt, Kopplungskonstanten J_{H-C} in Hz, falls aus unentkoppelten Spektren bekannt, (Interpretation dort, wo möglich).

Massenspektren (CEC Spektrometer Typ 21-100b oder Varian MAT 711): MS. (eV): Masse des Ions m/e/Intensität in % des Basispiks (Interpretation ohne Ladung); erwähnt sind nur Fragment-Ionen mit einer Intensität >10% sowie die Molekularionen und schwächere Pike dort, wo ihnen eine Signifikanz beigemessen wird. Da bis auf die durch Angabe der m/e-Werte auf 4 Stellen hinter dem Komma bezeichneten Ionen keine Hochauflösung gemacht wurde, sind die meisten Fragmentinterpretationen hypothetischer Natur.

4.1.4. Sonstige Angaben

Die Smp. wurden auf einem Mettler-Schmelzpunkttisch (FP. 52) mit Mikroskop bestimmt und sind korrigiert. Von bekannten Verbindungen sind, ausser den für den Reinheitsbeleg benötigten, nur die bisher unbekannten Eigenschaften beschrieben. Die Elementaranalysen und IR.-Spektren stammen aus unserem Mikrolaboratorium (Leitung H. Frohofer[1]). Die 100 MHz ^{1}H-NMR.-Spektren und die ^{13}C-NMR.-Spektren wurden im Kernresonanz-Laboratorium unseres Institutes (Leitung Prof. W. v. Philipsborn[1]), die 360 MHz und 400 MHz-^{1}H-NMR.-Spektren bei der Firma Spektro-Spin[1] in Fällanden aufgenommen. Die MS.-Spektren wurden im Laboratorium für Massenspektroskopie unseres Institutes (Leitung Prof. M. Hesse[1]) gemessen.

---

1) Den Genannten und ihren Mitarbeitern möchte ich für diese Messungen herzlich danken.

4.2. N,N'-Bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)äthyl]oxamid (4). - Nach einem modifizierten Verfahren von Matsuo et al. [16] wurden zu einer Lösung von 120 g (0,66 mol) Homoveratrylamin (2) in 500 ml Toluol unter Rühren 43,8 g (0,3 mol) Oxalsäurediäthylester (3) in 100 ml Toluol im Verlauf von ca. 10 Min. getropft. Der entstandene Brei wurde während 2,5 Std. am Rückfluss gekocht, abgekühlt, das ausgefällte weisse Bisamid (4) abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 114,5 g (92 %), Smp. 173 - 174° (Lit. [16] 92 %, Smp. 173 - 175°). Nach Einengen des Filtrates kristallisierten weitere 7,4 g (6 %) desselben Produktes aus, Smp. 167 - 168°. - IR. (KBr): 3300s; 2970w; 2940w; 2840w; 1655s (Amid I); 1595w; 1516s (Amid II); 1260m; 1240m; 1228m; 1155m; 1140m; 1027m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH): 8,58/t, J=6, 2H (2H-N); 7,00/s, 6H (6H-Ar); 4,00/s, 12H ($4CH_3$-O); 4,0-3,4/m (teilweise verdeckt), 4H ($2CH_2$-N); 2,97/t, J=7, 4H ($2CH_2$-Ar).

4.3. 6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin (5). - Hergestellt nach Matsuo et al. [16]: Zu einer Lösung von 109 g (0,26 mol) N,N'-Bis-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) äthyl]oxamid (4) in 150 ml C_2H_5OH und 550 ml 1,1,2,2-Tetrachloräthan wurden unter Rühren im Verlauf von 15 Min. 226 ml (2,2 mol) $POCl_3$ getropft, wobei die Temperatur auf 60° anstieg. Die Reaktionslösung wurde während 1,5 Std. bei 120 - 130° gehalten; nach 45 Min. bildete sich eine braun-rote zähflüssige Masse. Das abgekühlte Gemisch wurde unter Rühren mit 550 ml Petroläther (30 - 60°) versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Abfiltrieren und Waschen des Festkörpers wurde dieser in 1,7 l H_2O und 50 ml CH_3OH aufgenommen, die Lösung mit ca. 350 g

festem K_2CO_3 auf pH 10 gebracht, 6mal mit je 800 ml $CHCl_3$ extrahiert und die vereinigten $CHCl_3$-Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 und Behandeln mit Aktivkohle eingeengt. Umkristallisation des Rückstandes aus 1,5 l C_2H_5OH in Gegenwart von Aktivkohle ergab in 2 Ernten 59,6 g (60 %) 5 als schwachgelb gefärbte Nadeln, Smp. 198 - 202° (Lit.[16] : 196 - 197°). - IR. (KBr): 2930s; 2840m; 1605s; 1570s; 1515s; 1465s; 1410m; 1365m; 1352s; 1322s; 1280s; 1265s; 1242m; 1219s; 1203m; 1195m; 1127s; 920m; 865s; 730s. - ^1H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,98/s, 2H (2H-Ar), 6,81/s, 2H (2H-Ar); 3,93/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,73/s, 6H ($2CH_3$-O); 4,2-3,5/m, teilweise verdeckt, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 2,81/t, J=8, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')). - MS. (70eV): 380/15 (M); 379/11; 365/14 (M - CH_3); 363/33; 350/30 (M - $2CH_3$); 349/100; 348/15; 347/30.

4.4. meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro -1,1'-biisochinolin (meso-8). - Ein Gemisch von 11,40 g (30 mmol) 6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinlin (5), 7,5 ml 4N wässrige Salzsäure (= 1 Moläquivalent), 240 mg PtO_2 und 260 ml C_2H_5OH wurden während 4 Std. bei ca. 63 psi Wasserstoff bei RT. im Parr-Apparat geschüttelt. Die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt, über Celite filtriert und am RV. eingeengt. Dabei erhielt man 12,40 g (98 %) rohes Monohydrochlorid meso-8 • HCl. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte farblose Plättchen, Smp. 207 - 211° Zers. - IR. (KBr.): 3330m 3000m; 2940m; 2840m; 2590m; 2530m; 2470m; 1615m; 1525s; 1515s; 1475m; 1450m; 1435m; 1415m; 1390m; 1380m; 1360s; 1298m; 1290m; 1270s; 1265s; 1250s; 1238s; 1220s; 1205m; 1172m; 1125s; 1115s; 1090m; 1070m; 1022m; 1015m; 1000m; 915m; 875m; 860m; 815m; 800m;

780m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,95/br.s, 3H (3H-N, austauschbar mit D_2O); 6,60/s, 2H (2H-Ar); 6,46/s, 2H (2H-Ar); 5,05/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,82/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,55/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,2 - 2,5/m, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')).

$C_{22}H_{29}ClN_2O_4$	Ber.	C 62,77	H 6,94	N 6,65	Cl 8,42 %
(419,93)	Gef.	C 62,66	H 6,97	N 6,61	Cl 8,50 %

Zur Freisetzung der Base wurde eine Suspension von 12,40 g (29,5 mmol) des rohen Monohydrochlorids meso-8 • HCl in 180 ml H_2O mit 180 ml CH_2Cl_2 unterschichtet und mit 10proz. NaOH unter Rühren auf pH 10 - 11 gebracht. Nach Abtrennung der CH_2Cl_2-Phase wurde die H_2O-Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Anreiben mit 20 ml C_2H_5OH zur Kristallisation gebracht, abfiltriert und getrocknet. Dabei erhielt man 9,52 g (83 %, bezogen auf 5) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines meso-8 als weisses Pulver, Smp. 156 - 163°. Umkristallisation aus C_2H_5OH ergab farblose Nadeln, Smp. 169 - 173° (Lit. [16]: 169 - 171°). - IR. ($CHCl_3$): 3290w (N-H); 3010m; 2940s; 2840m; 1615m; 1515s; 1468s; 1360m; 1118s; 1108s; 1015m. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 6,56/s, 2H (2H-Ar); 6,44/s, 2H (2H-Ar); 4,55/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,84/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,58/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,3 - 2,4/m, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,86/s, 2H (2H-N, austauschbar mit D_2O). - MS. (70eV): 193/10; 192/50 (M/2); 191/100; 190/38; 189/37; 177/13; 176/86; 174/13; 165/13; 147/15; 133/15.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$	Ber.	C 68,72	H 7,34	N 7,28 %
(384,48)	Gef.	C 68,97	H 7,38	N 7,60 %

Eine analoge Hydrierung jedoch in Gegenwart von 3 Moläquivalenten Salzsäure, lieferte ein 7 : 2 Gemisch der Dihydrochloride von meso-8 und racemo-8 in 67 % Ausbeute. Die Abschätzung des Diastereoisomerenverhältnisses erfolgte anhand des ^{1}H-NMR.-Spektrums der aus dem Gemisch der Dihydrochloride freigesetzten Basen. Durch fraktionierte Kristallisation des Gemisches der Dihydrochloride aus C_2H_5OH liess sich meso-8 · 2HCl als farblose Nadeln, Smp. 210 - 232° Zers., abtrennen. - IR. (KBr): 3480m, br.; 2970m; 2920m; 2720m; 2625m; 2520m; 2425m; 1615m; 1590m; 1575w; 1525s; 1470m; 1445m; 1260s; 1235m; 1228m; 1132m; 1015m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH): 9,7 - 9,2/br.s, 2H (2H-N), 8,6 - 7,7/br.s, 2H (2H-N), 7,00/s, 2H (2H-Ar); 6,86/s, 2H (2H-Ar); 6,3 - 5,8/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,00/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,80/s, 6H ($2CH_3$-O); 4,2 - 2,6/m teilweise verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')).

$C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_4$	Ber.	C 57,77	H 6,61	N 6,12	Cl 15,50 %
(457,40)	Gef.	C 57,76	H 7,02	N 5,91	Cl 15,23 %

4.5. racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8). - Eine (braun-rote) Lösung von 20,0 g (52,6 mmol) 6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin (5) in 250 ml 3proz. methanolischer HCl wurde vollständig eingeengt. Das so erhaltene Dihydrochlorid von 5 wurde in 200 ml CH_3OH gelöst und im Verlauf von ca. 1 Std. bei RT. zu einer Lösung von 8.0 g 90proz. $NaBH_3CN$ (ca. 114 mmol) in 200 ml CH_3OH und ca. 6 ml 3proz. methanolischer HCl getropft (pH 4-5). Danach wurde mit 3proz. methanolischer HCl auf pH 3 angesäuert und während 30 Min. bei

RT. weitergerührt. Der weisse Festkörper wurde abfiltriert, mit CH_3OH gewaschen und getrocknet. Dabei erhielt man 20,4 g (85 %) rohes Dihydrochlorid racemo-8 • 2HCl als weisses Pulver, Smp. 190 - 192° Zers. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH): 9,7 - 8,9/br.s, 2H (2H-N); 7,8 - 6,7/br.s, verdeckt, 2H (2H-N); 7,12/s, 2H (2H-Ar); 6,97/s, 2H (2H-Ar); 6,2 - 5,8/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,3 - 2,7/m, teilweise verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 4,00/s 12H ($4CH_3$-O).

Zur Freisetzung der Base wurde eine Suspension von 19,6 g (43 mmol) des rohen Dihydrochlorids racemo-8 • 2HCl in ca. 300 ml H_2O mit ca. 300 ml CH_2Cl_2 unterschichtet und mit 10proz. NaOH unter Rühren auf pH 10-11 gebracht. Nach Abtrennen der CH_2Cl_2-Phase wurde die H_2O-Phase noch dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Dabei erhielt man 14,36 g (74 %, bezogen auf 5) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines racemo-8, Smp. 179 - 186° Zers., als leicht gelbliches Pulver. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte farblose feine Nadeln, Smp. 191 - 193° Zers. - IR. ($CHCl_3$): 3400w br. mit Spitze bei 3290 (N-H); 3020w; 2930m; 2840m; 1612m; 1523s; 1473m; 1445m; 1355m; 1325m; 1120s; 1110s. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 6,80/s, 2H (2H-Ar); 6,60/s, 2H (2H-Ar); 4,53/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,88/s, 12H ($4CH_3$-O); 3,5 - 2,3/m, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')), 1,89/s, 2H (H-N, austauschbar mit D_2O). - MS. (70eV): 193/16; 192/94 (M/2); 191/100; 190/38; 189/19; 177/16 (M/2-CH_3); 176/91, 174/16; 165/16; 147/25; 134/27.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$	Ber.	C 68,73	H 7,43	N 7,29 %
(384,48)	Gef.	C 68,89	H 7,33	N 7,52 %

4.6. meso-2,3,13,14-Tetramethoxy-5,6,7,9,10,11,15b,15c-octahydro-8H-diisochino[2,1-c:1',2'-e]imidazol (meso-9). - Nach einer modifizierten Methode von Schmid et al. [8] wurde eine Lösung von 770 mg (2,0 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8) in 7 ml Dioxan und 0,15 ml (ca. 2 mmol) 38-40proz. Formalin während 3 Std. auf dem Wasserbad in einem verschlossenen Gefäss bei 80° gerührt, über Nacht bei RT. stehen gelassen, eingeengt und der gelb-weisse Rückstand aus C_2H_5OH umkristallisiert. Dabei erhielt man in zwei Ernten 406 mg (51 %) meso-9, Smp. 148 - 155° (Zers.). (Lit. [8] Smp. 154 - 156°). - IR. ($CHCl_3$): 3000m; 2940s; 2870m; 2840m; 1615m; 1515s; 1465s; 1455m; 1445m; 1360s; 1130s; 1110s; 1016s; 856m. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, C_6D_6): 6,36/s, 2H (2H-Ar); 6,24/s, 2H (2H-Ar); 4,56/s, 2H (H-C(15b) und H-C(15c)); 4,54/d, J=7, 1H (1H-C(8)); 3,59/d, J=7, 1H (1H-C(8)); 3,38/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,31/s, 6H ($2CH_3$-O); 2,79/t, J=6, 4H (2H-C(6) und 2H-C(10)); 2,41/t, J=6, 4H (2H-C(5) und 2H-C(11)). - Entkopplung: Einstrahlen bei 4,54 (1H-C(8)) ergibt: 3,59/s (1H-C(8)). - MS. (70eV): 206/16; 205/20; 191/24; 79/100.

$C_{23}H_{28}N_2O_4$	Ber.	C 69,67	H 7,12	N 7,07 %
(396,49)	Gef.	C 70,46	H 7,87	N 6.91 %

4.7. racemo-2,3,13,14-Tetramethoxy-5,6,7,9,10,11,15b,15c-octahydro-8H-diisochino[2,1-c:1',2'-e]imidazol (racemo-9). - Hergestellt nach einer modifizierten Methode von Schmid et al. [8]: Eine Lösung von 770 mg (2,0 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) in 9,5 ml Dioxan und 0,15 ml (ca. 2 mmol) 38 - 40proz. Formalin wurde

während 3,5 Std. bei 80°C in einem geschlossenen Gefäss gerührt und über Nacht bei RT. stehen gelassen. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert, mit wenig C_2H_5OH gewaschen und getrocknet. Dabei erhielt man 421 mg (53 %) racemo-9 als weisses Pulver, Smp. 198 - 200° Zers. Nach Einengen des Filtrates und Rühren des Rückstandes mit 10 - 15 ml C_2H_5OH erhielt man eine 2. Ernte von 113 mg (14 %), Smp. 197 - 199 Zers., und eine 3. Ernte von 72 mg (9 %), Smp. 190 - 196° Zers. desselben Materials. Umkristallisation der 1. Ernte aus C_2H_5OH lieferte ein Produkt von Smp. 204 - 205° Zers. (Lit. [8]. Smp. 208 - 209°). - IR. ($CHCl_3$): 3000m; 2960m; 2940s; 2840m; 2615m; 1615m; 1515s; 1468s; 1455m; 1445m; 1355s; 1125s; 1120m; 1020m. - ^1H-NMR. (100 MHz, C_6D_6/$CDCl_3$): 6,47/s, 2H (2H-Ar); 6,28/s, 2H (2H-Ar); 4,01/s, 2H (H-C(15b) und H-C(15c) oder 2H-C(8)); 3,92/s, 2H (2H-C(8) oder H-C(15b) und H-C(15c)); 3,48/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,34/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,3 - 2,7/m, 4H (2H-C(6) und 2H-C(10)); 2,62/t, J=6, 4H (2H-C(5) und 2H-C(11)). - MS. (70eV): 206/17; 205/100; 204/10; 191/27; 192/27.

$C_{23}H_{28}N_2O_4$	Ber.	C 69,67	H 7,12	N 7,07 %
(396.49)	Gef.	C 69,56	H 7,30	N 7,01 %

4.8. meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-10). - Zu einer Lösung von 385 mg (1,0 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8) in 5 ml CH_2Cl_2 wurden unter Kühlung auf dem Eisbad zunächst 506 mg (5,0 mmol) Triäthylamin und dann 432 mg (4,0 mmol) Chlorameisensäureäthylester, je gelöst in 3 ml CH_2Cl_2, getropft. Nach 3-stündigem Rühren bei

RT. wurde die Reaktionslösung dreimal mit 3proz. Salzsäure geschüttelt, die CH_2Cl_2-Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach dem Trocknen erhielt man 497 mg (94 %) meso-10 als weissen Festkörper, Smp. 213 - 216°. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte farblose Plättchen, Smp. 216 - 217°. - IR. ($CHCl_3$): 3010w; 2960w; 2940w; 2840w; 1685s (C=O, Urethan); 1615w; 1515s; 1468s; 1455m; 1432s; 1410m; 1120m; 1100s. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH unter O_2-Ausschluss): 6,92/br.s, 2H (2H-Ar); 6,77/br.s, 2H (2H-Ar); 5,70/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,30/q, J=7, 4H ($2CH_2$ von Aethoxy); 4,4 - 3,2/m, teilweise verdeckt, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 3,98/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,90/s, 6H ($2CH_3$-O); 2,93/t, verbreitert, J=6, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,40/t, J=7, 6H ($2CH_3$ von Aethoxy). - MS. (70eV): 264/100 (M/2); 236/28 (M/2 - C_2H_4), 192/14 (M/2 - $CO_2C_2H_4$).

$C_{28}H_{36}N_2O_8$	Ber.	C 63,62	H 6,86	N 5,30 %
(528,61)	Gef.	C 63,77	H 6,57	N 5,47 %

4.9. racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-10). - Eine Lösung von 14,0 g (36,4 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) und 15 ml (109 mmol) Triäthylamin in 220 ml CH_2Cl_2 wurde im Verlauf von 50 Min. unter Eiskühlung zu 22 ml (230 mmol) Chlorameisensäureäthylester getropft. Nach 3-stündigem Rühren bei RT. wurde die Reaktionslösung mit 150 ml 5proz. Salzsäure und danach mit 100 ml Wasser gewaschen, die CH_2Cl_2-Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach dem Trocknen erhielt man 18,64 g (97 %) rohes, ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines racemo-10 als schwach gelb

gefärbtes Pulver, Smp. 144 - 146°. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte ein analytisch reines Präparat als farblose Plättchen, Smp. 148 - 150°. - IR. ($CHCl_3$): 3000m; 2960m; 2940m; 2905m; 2840w; 1690s (C=O Urethan); 1615m; 1515s; 1468s; 1435br.s, 1385m; 1340s; 1310m; 1125s; 1105m 1025m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH unter O_2-Ausschluss). 7,00/s, 2H (2H-Ar); 5,90/s, 2H (2H-Ar); 5,33/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,40/q, J=7, 4H ($2CH_2$ von Aethoxy); 3,95/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,55/s, 6H ($2CH_3$-O); 4,1 - 3,7/m, teilweise verdeckt, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 3,20/m, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,45/t, J=7, 6H ($2CH_3$ von Aethoxy). - MS. (70eV): 264/100 (M/2); 236/21 (M/2 - C_2H_4); 192/12 (M/2 - $CO_2C_2H_4$).

$C_{28}H_{36}N_2O_8$	Ber.	C 63,62	H 6,86	N 5,30 %
(528,61)	Gef.	C 63,73	H 6,82	N 5,58 %

4.10. <u>meso-2,2'-Dimethyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin</u> (<u>meso-11</u>). - a) <u>Via 2,2'-Dimethyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolinium-di-p-tolyl-sulfonat (12) durch $NaBH_4$-Reduktion</u>.- Eine Lösung von 10,0 g (26,3 mmol) 6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin (5) und 11,0 g (59 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester in 30 ml Dimethylformamid wurde während 10 Std. bei 80° gerührt und anschliessend eingeengt. Nach mehrmaligem Verrühren des braunroten Rückstandes mit Aether erhielt man 22,85 g 12 als gelb-oranges, stark hygroskopisches Pulver. Das gesamte Material, gelöst in 150 ml H_2O, wurde im Verlauf von ca. 20 Min. tropfenweise mit einer Lösung

von 10,0 g (264 mmol) $NaBH_4$ in 180 ml H_2O behandelt und das trübe Reaktionsgemisch mit 10proz. NaOH auf ca. pH 12 gebracht. Nach dreimaliger Extraktion mit CH_2Cl_2, Trocknen über $MgSO_4$ und Eindampfen erhielt man 11,2 g rohes meso-11 als gelbes Oel, das nach Rühren in 40 ml C_2H_5OH in einer Ausbeute von 7,84 g (72 %) als weisses Pulver kristallisierte, Smp. 131 - 135°. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte ein analysenreines Präparat, Smp. 137 - 138°. - IR. ($CHCl_3$): 3080w; 3010m; 2960m; 2940m; 2910m; 2850w; 2840m; 2790w; 1615w; 1515s; 1470s; 1455m; 1445m; 1378m; 1145m; 1120m; 1100m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,60/s, 2H (2H-Ar); 6,27/s, 2H (2H-Ar); 3,86/s, 8H (2CH_3-O), H-C(1) und H-C(1')); 3,67/s, 6H (2CH_3-O); 3,5 - 2,2/m, teilweise verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 2,60/s, 6H (2CH_3-N). - ^{1}H-NMR. (60 MHz, C_6D_6 / $CDCl_3$): 6,45/s, 2H (2H-Ar); 6,42/s, 2H (2H-Ar); 3,92/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,52/s, 6H (2CH_3-O); 3,47/s, 6H (2CH_3-O), 3,2 - 2,0/m, teilweise verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 2,55/s, 6H (2CH_3-N). - MS. (70eV): 206/100 (M/2); 194/10; 190/10; 181/14.

$C_{24}H_{32}N_2O_4$	Ber.	C 69,88	H 7,82	N 6,79 %
(412,53)	Gef.	C 70,31	H 7,61	N 6,53 %

b) Durch reduktive Methylierung von meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8).- Zu einer Suspension von 384 mg (1,0 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8) in 12 ml CH_3CN wurden 790 mg (10 mmol) 38 - 40proz. Formalin gegeben; dabei löste sich die Suspension vorübergehend fast vollständig auf. Die nach ca. 3 Min. erneut trüb gewordene

Lösung wurde mit 300 mg (ca. 4 mmol) 90proz. $NaBH_3CN$ und danach mit 0,2 ml CH_3COOH versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch leicht erwärmte. Nach 2-stündigem Rühren bei RT. wurden erneut 0,2 ml CH_3COOH und ca. 100 mg $NaBH_3CN$ zugegeben und während 30 Min. weiter gerührt. Die Suspension wurde in 100 ml Aether aufgenommen und einmal mit 1N NaOH-Lösung geschüttelt. Nach Trocknen der Aetherphase über Na_2SO_4 und Abdampfen des Aethers erhielt man 391 mg (95 %) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines meso-11 als schaumigen Festkörper welcher nach Umkristallisation aus CH_3OH als weisses Pulver vom Smp. 137 - 139° kristallisierte. Die IR.- und ^{1}H-NMR.-Spektren des so erhaltenen Produktes sind identisch mit den in Expt. a) beschriebenen.

4.11. racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3'-4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-11). - Zu einer eisgekühlten Lösung von 18,0 g (34 mmol) racemo-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-10) in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren im Verlauf von ca. 10 Min. eine Suspension von 12 g (316 mmol) $LiAlH_4$ und 21 g $AlCl_3$ (157 mmol) in 530 ml Tetrahydrofuran gegeben und anschliessend während 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung der Reaktionslösung in einem Eisbad wurde das überschüssige $LiAlH_4$ mit ca. 120 ml Essigester zerstört und die entstandenen Salze mit Eiswasser hydrolysiert. Anschliessend wurde der mit 10proz. NaOH basisch gemachte Brei abgenutscht und der Filterkuchen zweimal mit je ca. 600 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und der gelbe

schaumige Rückstand mit ca. 100 ml C_2H_5OH zur Kristallisation angerieben. Ausbeute (2 Ernten): 11,5 g (81 %) racemo-11 als weisses Pulver, Smp. 155 - 156°. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte ein analysenreines Präparat, Smp. 156 - 157°. - IR. ($CHCl_3$): 3010w; 2945m; 2915m; 2840w; 2800w; 1615w; 1517s; 1470s; 1455m; 1380m; 1260s; 1210m; 1145s. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, C_6D_6): 7,47/s, 2H (2H-Ar); 6,17/s, 2H (2H-Ar); 3,80/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,58/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,23/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,2 - 2,0/m, teilweise verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 2,43/s, 6H ($2CH_3$-N). - MS. (70eV): 207/20; 206/100 (M/2); 205/15; 204/27; 192/14; 191/18; 165/27; 150/27.

$C_{24}H_{32}N_2O_4$	Ber.	C 69,88	H 7,82	N 6,79 %
(412,52)	Gef.	C 69,79	H 7,93	N 7,17 %

4.12. Versuch zur reduktiven Methylierung von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) mit $CH_2O/NaBH_3CN$. - Zu einer Suspension von 2,30 g (4,7 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) in 75 ml CH_3CN wurden 4,7 g (60 mmol) 38 - 40proz. Formalin gegeben, wobei sich vorübergehend die Suspension fast vollständig löste. Nach ca. 3 Min. wurden 1,7 g (ca. 24 mmol) ca. 90proz. $NaBH_3CN$ und 1,2 ml CH_3COOH zugegeben und während einer Stunde bei RT. weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ca. 200 ml Aether aufgenommen und einmal mit 5proz. NaOH geschüttelt. Nach Trocknen der Aetherphase über Na_2SO_4 und Abdampfen des Aethers erhielt man 2,7 g eines nach dem ^{1}H-NMR.-Spektrum komplexen Gemisches als harzigen Rückstand. Kristallisation und anschliessende

Umkristallisation aus Aethanol lieferte 1,05 g schwach gelb gefärbte Prismen, Smp. 170 - 300° (Hauptmenge zwischen 169 - 176° unter Gasentwicklung und anschliessende allmähliche Zersetzung), denen wir aufgrund ihrer Spektraldaten vorläufig Struktur 15 zuordnen. - UV. ($CHCl_3$): Max. 292; Max 287; - IR. ($CHCl_3$): 3000m, 2960m; 2940m; 2860w; 2840w; 2440m br. (B-H?); 2190w (C=N); 1615m; 1515s; 1465s; 1355s; 1255s; 1125s. - ^{1}H-NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 6,78/s, 1H (H-Ar); 6,71/s, 1H (H-Ar); 6,33/s, 1H (H-Ar) 5,94/s, 1H (H-Ar); 4,64 und 4,39/AB-System, J_{AB}=9, 2H (2H-C(1") oder H-C(1) und H-C(1')); 4,09 und 4,02/AB-System, J_{AB}=10,5, 2H (H-C(1) und H-C(1') oder 2H-C(1")); 3,92/s, 3H (CH_3-O); 3,90/s, 3H (CH_3-O); 3,72/s, 3H (CH_3-O); 3,59/s, 3H (CH_3-O); 3,65 - 3,54/m, teilweise verdeckt 1H und 3,49/dxdxd, J=13, 7,5 und 4,5, 1H und 3,13 - 2,92/m, 3H und 2,88 - 2,78/m (triplettoid) 3H (insgesamt 8 Methylenprotonen des Biisochinolinsystems) 1,59/br.s. 1H, austauschbar mit D_2O (N-H?) -^{13}C-NMR. (25,2 MHz, $CDCl_3$): 148,9/s, 148,3/s, 147,0/s und 146,4/s (4 aromat. C mit OCH_3-Substituent); 132,2/s (C=N); 127,5/s, 125,2/s, 122,5/s und 121,6/s (4 quartäre aromat. C); 112,8/d, 111,5/d, 111,2/d, (4 tertiäre aromat. C); 82,7/t (C(1")); 71,8/d; 66,8/d; (C(1) und C(1')); 55,9/q; 55,8/q; 55,7/q und 55,5/q (4 H_3C-O); 55,5/t; 46,6/t; 27,6/t und 25,8/t (4 Methylen-C). - MS. (70eV) 205/100; 190/26. Nach 17-stündigem Kochen einer Probe von "15" in C_2H_5OH erhielt man gemäss ^{1}H-NMR.-Spektrum racemo-9 (Ausbeute ca. 90 %).

4.13. Reduktiv methylierende Fragmentierung von racemo- und meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) und (meso-8) unter Leuckart/Wallach-Bedingungen. - Eine Lösung von 400 mg (1,04 mmol) racemo-8 in 560 mg (12,1 mmol) HCOOH und 205 mg (2,6 mmol) 38 - 40 proz. Formalin wurden während 10 Std. in einem geschlossenen Gefäss bei 85° gerührt und über Nacht bei RT. stehen gelassen. Nach Zugabe von ca. 1 ml konz. Salzsäure, Einengen der Reaktionslösung, wurde der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit 10proz. NaOH-Lösung basisch gemacht und dreimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aether-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt; dabei erhielt man 420 mg (98 %) eines gelben Oels, welches gemäss ^1H-NMR.-Spektrum zu ca. 90 % aus 2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4,-tetrahydroisochinolin (13) und zu ca. 5 % aus racemo-2,3,13,14-Tetramethoxy-5,6,7,9,10,11,-15b,15c-octahydro-8H-diisochino[2,1-c:1',2'-e]imidazol racemo-9 bestand. Beim Verreiben mit Aether blieben 20 mg (5 %) racemo-9 als feine, leicht gelbe Nadeln, Smp. 202 - 206° zurück, dessen ^1H-NMR.-Spektrum mit dem in Expt. 4.7. beschriebenen identisch ist. Von dem in der Mutterlauge verbliebenen Material wurden 100 mg mittels präp. DC(SiO_2, CH_3OH) gereinigt. Die Hauptzone (Rf 0,4) wurde mit MeOH eluiert, wobei 22 mg 13 als leicht gelblicher Festkörper, Smp. 50 - 57°, erhalten wurden, dessen IR.- und NMR.-Spektren mit den in Expt. 4.14 beschriebenen 13 identisch sind.

In einem gleich grossen Anssatz und unter identischen Bedingungen, aber ausgehend von meso-8,erhielt man 415 mg (98 %) eines gelben öligen Rohproduktes welches gemäss seinem ^1H-NMR.-

Spektrum zu ca. 90 % aus 2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (13) bestand.

4.14. 2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (13) durch reduktive Methylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14). – Eine Lösung von 387 mg (2 mmol) 14 [63] in 560 mg HCOOH und 230 mg 38 - 40proz. Formalin wurde in einem geschlossenen Gefäss während 24 Std. auf einem Oelbad bei 90° erwärmt, mit ca. 1 ml konz. Salzsäure versetzt und am RV. vollständig eingeengt. Der Rückstand wurde in 5 - 10 ml H_2O aufgenommen, die Lösung mit 10proz. Natronlauge basisch gemacht und dreimal mit Aether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Aetherphasen über Na_2SO_4 und Eindampfen erhielt man 347 mg (84 %) rohes 13, als weisses Pulver, Smp. 57 - 59°. Umkristallisation aus Petroläther erhöhte den Smp. auf 75 - 78°. (Lit. [62] Smp. 83°). – IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2950m; 2845m; 2800m; 2780m; 1620w; 1520s; 1470s; 1455m; 1445m; 1378s; 1350m; 1140s; 1105m. – ^{1}H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,68/s, 1H (H-Ar); 6,60/s, 1H (H-Ar); 3,90/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,53/s, 2H (2H-C(1)); 3,0 - 2,5/m, 4H (2H-C(3) und 2H-C(4)); 2,49/s, 3H (CH_3-N).

4.15. 6,6',7,7'-Tetrahydroxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (16 · 2HBr). – Eine Lösung von 4,0 g (10,5 mmol) 6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisochinolin (5) in 35 ml 48proz. wässr. HBr wurde während 22 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde der orange-rote Niederschlag abfiltriert, nacheinander dreimal mit wenig H_2O, Aceton und Aether gewaschen, und bei 0,01 Torr getrocknet. Dabei erhielt man 3,5 g (69 %) 16 · 2HBr als orange-farbenes Pulver,

Smp. 244 - 247° Zers. - UV. (C_2H_5OH): Max. 384/10100; Max. 321/12800; Sch. 300/10200; Max. 243/25300. - IR. (KBr): 3380m; 3130br.s; 2810br.s; 2600br.s; 1740w; 1640w; 1625m; 1615m; 1600s; 1565s; 1525m; 1495m; 1472s; 1420s; 1335s; 1310s; 1295s; 1247m; 1220m; 1215s; 1190s; 1145s; 1138s. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CD_3OD/d_5-Pyridin): 6,80/s, 4H (4H-Ar); 3,93/t, J=8, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 2,91/t, J=8, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')).

$C_{18}H_{18}Br_2N_2O_4$	Ber.	C 44,47	H 3,73	N 5,76	Br 32,80 %
(486,17)	Gef.	C 44,51	H 3,99	N 5,47	Br 32,58 %

4.16. meso-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (meso-17 · 2HBr). - Eine Lösung von 7,0 g (18,2 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8) in 110 ml 48proz. wässr. HBr wurde während 3,5 Std. am Rückfluss gekocht, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete. Filtrieren der abgekühlten Lösung, dreimaliges Waschen des Filterkuchens mit wenig H_2O und Trocknen desselben bei 90°/0,01 Torr ergab 7,5 g (84 %) meso-17 · 2HBr als weisses Pulver, Smp. 266 - 267° Zers. - IR. (KBr): 3480s; 3170br.s; 2290br.s; 2920br.s; 2830m; 2750br.s; 1630w; 1615m;1565s; 1530s; 1460m; 1440m; 1385m; 1300s; 1255s; 1210m; 1190m; 1120m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CD_3OD/d_5-Pyridin): 6,75/s, 2H (2H-Ar); 6,66/s, 2H (2H-Ar); 4,93/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,3 - 2,95/m, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 2,95 - 2,5/m; 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')).

$C_{18}H_{22}Br_2N_2O_4$+$1H_2O$	Ber.	C 42,54	H 4,76	N 5,51	Br 31,45 %
(490,21)	Gef.	C 42,56	H 4,81	N 5,52	Br 33,65 %

4.17. racemo-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (racemo-17 · 2HBr). – Eine Lösung von 2,0 g (5,2 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) in 100 ml 48proz. wässr. HBr wurde während 4 Tagen am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert, nacheinander mit H_2O, Aceton und Aether gewaschen und bei 0,01 Torr getrocknet. Dabei erhielt man 1,94 g (76 %) racemo-17 · 2HBr als beiges Pulver, Smp. 240 - 245° Zers. - IR. (KBr): 3500 - 3000br.s; 2960br.s; 2810br.s;, 1615m; 1575s; 1535s; 1465m; 1450m; 1425m; 1375m; 1355m; 1305s; 1265s; 1235s; 1190m; 1115m; 880m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CD_3OD/d_5-Pyridin): 7,03/s, 2H (2H-Ar); 6,75/s, 2H (2H-Ar); 4,93/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,3 - 2,3/m, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')).

$C_{18}H_{22}Br_2N_2O_4$	Ber.	C 44,10	H 4,52	N 5,70	Br 32,60 %
(490,21)	Gef.	C 43,75	H 4,67	N 5,58	Br 29,95 %

4.18. meso-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (meso-18 · 2HBr). Eine Lösung von 6,0 g (14,5 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-11) in 120 ml 48proz. wässr. HBr wurde während 18,5 Std. am Rückfluss gekocht, wobei bereits nach 15 Min. das Produkt auszufallen begann. Nach Abkühlen wurde das Produkt abfiltriert, und so oft mit kleinen Portionen H_2O gewaschen, bis die Waschlauge farblos war. Nach zweimaligem Waschen mit Aceton und Aether und Trocknen bei 0,01 Torr erhielt man 7,3 g (97 %) meso-18 · 2HBr als weisses Pulver. Smp. 212 - 214°, Zers. - IR. (KBr): 3400 - 3200s

3090s; 1615m; 1535m; 1450m; 1400br.m; 1330m; 1275s; 1100m. – ^{1}H-NMR. (60 MHz, CD_3OD/d_5-Pyridin): 6,60/s, 2H (2H-Ar); 6,26/s, 2H (2H-Ar); 4,36/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 3,0 – 2,3/m, verdeckt, 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 2,83/s, 6H ($2CH_3$-N).

$C_{20}H_{26}Br_2N_2O_4+2H_2O$	Ber.	C 43,34	H 5,45	N 5.05	Br 28,83 %
(518,26)	Gef.	C 41,92	H 5,38	N 4,72	Br 29,72 %

4.19. meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetraäthoxycarbonyloxy 1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-19). – Zu einer Suspension von 2,20 g (4,5 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin-dihydrobromid (meso-17 · 2HBr) in 40 ml $CHCl_3$ wurden unter Eiskühlung zunächst 6,8 g (67 mmol) Triäthylamin und dann 5,84 g (54 mmol) Chlorameisensäureäthylester, beide gelöst in je 10 ml $CHCl_3$, getropft. Nach 4-stündigem Rühren bei RT. wurde die klare schwach braune Lösung dreimal mit H_2O geschüttelt, die $CHCl_3$-Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der feste Rückstand wurde mit 10 ml C_2H_5OH versetzt, über Nacht gerührt und abfiltriert. Dabei erhielt man nach Trocknen 2,58 g (75 %) meso-19 als weisses Pulver, Smp. 184 – 186°. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte reines meso-19 als weisses Pulver, Smp. 185 – 186°. – IR (KBr): 2990w; 1770s (C=O Ester); 1695m (C=O Urethan); 1375m. – ^{1}H-NMR. (100 MHz, $C_6D_5NO_2$, RT.) 7,3 – 6,6/vier breite Signale mit Spitzen bei 7,29 7,08, 6,97 und 6,70, im Verhältnis von ca. 1 : 3 : 3 : 1, insgesamt 4H (4H-Ar); 5,7 – 5,2/zwei breite Signale mit Spitzen bei 5,56 und 5,40, insgesamt 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,5 – 3,8/m mit Quartettstruktur, J=7, 12H ($6CH_2$ von

Aethoxy); 3,8 - 2,2/breite Signale mit Spitzen bei 3,5 und 2,7, insgesamt 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,24/t, verbreitert, J=7, 18H (6CH_3 von Aethoxy). Beim Aufheizen auf 120° vereinfachte sich das Spektrum: ^{1}H-NMR. (100 MHz, $C_6D_5NO_2$, 120°): 7,00/s, 2H (2H-Ar); 6,94/s, 2H (2H-Ar); 5,53/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,21/q, J=7, 4,20/q, J=7 und 4,08/q, J=7, insgesamt 12H (6CH_2 von Aethoxy); 3,9 - 3,5/m und 3,4 - 2,9/m, zusammen 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')), 2,66/t, J=7, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,22/t, J=7 und 1,17/t, J=7, insgesamt 18H (6CH_3 von Aethoxy). Nach Abkühlen auf RT. zeigte die Probe wieder das zuvor beschriebene komplexe Spektrum. - MS. (12eV): 380/100 (M/2); 308/30 (M/2 - $CO_2C_2H_4$). Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung ($CHCl_3$): Ber. 760, Gef. 708.

$C_{36}H_{44}N_2O_{16}$	Ber.	C 56,84	H 5,83	N 3,68 %
(760,76)	Gef.	C 56,74	H 5,91	N 3,92 %

4.20. racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetraäthoxycarbonyloxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-**19**).
Zu einer Suspension von 6,0 g (12,2 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolindihydrobromid (racemo-**17** · 2HBr) in 110 ml CH_2Cl_2 wurden unter Eiskühlung zunächst 18,0 g (180 mmol) Triäthylamin und dann 15,6 g (144 mmol) Chlorameisensäureäthylester getropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. gerührt. Die leicht gelbe Suspension wurde dreimal mit H_2O geschüttelt, die CH_2Cl_2-Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 abgedampft. Nach Trocknen bei 50°/0,01 Torr erhielt man 8,77 g (94 %) rohes, nach ^{1}H-NMR. ca. 90 % reines racemo-**19** als gelb-braunes Oel, welches nach

Rühren in 50 ml C_2H_5OH, in einer Ausbeute von 4,68 g (50 %) als weisses Pulver, Smp. 128 - 132° anfiel. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte reines racemo-19 als kleine Prismen, Smp. 134 - 137°.- IR. ($CHCl_3$): 2990w, 1770s(C=O, Ester); 1695s (C=O, Urethan); 1375m. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $C_6D_5NO_2$, RT.): 7,06/s,br. 2H (2H-Ar); 6,20/s,br. 2H (2H-Ar); 5,4 - 4,8/zwei breite Signale mit Spitzen bei 5,16 und 4,98 im Verhältnis von ca. 1 : 2, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,18 und 4,15/zwei sich überlagernde Quartette, J=7, insgesamt 12H (6CH_2 von Aethoxy); 3,9 - 2,2/drei breite Signale mit Spitzten bei 3,64, 3,15 und 2,70, insgesamt 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,20 und 1,17/zwei sich überlagernde, verbreiterte Triplette, J=7, insgesamt 18H (6CH_3 von Aethoxy). Beim Aufheizen auf 120° vereinfachte sich das Spektrum: ^{1}H-NMR. (100 MHz, $C_6D_5NO_2$, 120°): 7,01/s, 2H (2H-Ar); 6,29/s, 2H (2H-Ar); 5,17/s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,16/q, J=7 und 4,14/q, J=7, insgesamt 12H (6CH_2 von Aethoxy); 3,9 - 3,6/m, 3,6 - 3,3/m und 3,2 - 2,4/m, zusammen 8H (2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,20/t, J=7 und 1,17/t, J=7, insgesamt 18H (6CH_3 von Aethoxy). Nach Abkühlen auf RT. zeigte die Probe wieder das zuvor beschriebene komplexe Spektrum. - MS. (70ev): 380/100 (M/2); 322/50; 308/50 (M/2 - $CO_2C_2H_4$).

$C_{36}H_{44}N_2O_{16}$	Ber.	C 56,84	H 5,83	N 3,92 %
(760,76)	Gef.	C 56,53	H 6,01	N 3,84 %

4.21. <u>meso-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin</u> (<u>meso</u>-20). - Eine Suspension von 5,0 g (6,6 mmol) <u>meso</u>-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetraäthoxycarbonyloxy-1,1'-biisochinolin (<u>meso</u>-19) in 150 ml 3proz. NaOH und 50 ml C_2H_5OH wurde bis zur Auflösung (ca. 15 Min.) am Rückfluss gekocht, und die klare dunkelgrüne Lösung eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml H_2O aufgenommen und mit 10proz. HCl auf pH 1 gebracht. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert, mit C_2H_5OH und $CHCl_3$ gewaschen, im Aether gerührt und abzentrifugiert. Dabei erhielt man 1,44 g (45 %) <u>meso</u>-20 als hellbraunes Pulver, Smp. ab 230 - 290° allmähliche Zers. - IR. (KBr): 3470s; 3090br.m; 2990m; 1650s (C=O, Urethan); 1615m; 1525m; 1480m; 1465m; 1440m; 1405m; 1380m; 1365m; 1355m; 1340m; 1305m; 1295s; 1268m; 1242m; 1200m; 1165m; 1105m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH unter O_2-Ausschluss): 7,0 - 6,7/drei br.s bei 6,93, 6,86 und 6,76 im Verhältnis von ca. 1 : 1,5 : 2, insgesamt 4H (4H-Ar); 5,6 - 5,2/zwei br. s bei 5,45 und 5,30, im Verhältnis von ca. 2 : 1, insgesamt 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,16/q, J=7, 4H (2CH_2 von Aethoxy), 4,3 - 3,3/m, teilweise verdeckt, 4H (2H-C(3) und 2H-C(3')); 3,2 - 2,6/m, 4H (2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,28/t verbreitert, J=7, 6H (2CH_3 von Aethoxy). - MS. (70eV): 236/100 (M/2); 164/85 (M/2 - $CO_2C_2H_4$); 163/100 (M/2 - $CO_2C_2H_5$); 134/50.

$C_{24}H_{28}N_2O_8+1/_2H_2O$	Ber.	C 59,86	H 6,07	N 5,81 %
(472.50)	Gef.	C 59,78	H 5,46	N 6,08 %

4.22. racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1'-2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-20). - Zu 170 mg (0,22 mmol) racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetra-äthoxycarbonyloxy-1,1'-biisochinolin (racemo-19) suspendiert in 5 ml C_2H_5OH wurden unter N_2 5 ml 3proz. wässrige NaOH getropft und die Suspension bis zum Auflösen aufgewärmt. Die klare, gelbe Lösung wurde unter N_2 langsam mit ca. 9 ml 10proz. Salzsäure versetzt und anschliessend viermal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten $CHCl_3$-Phasen wurden mit gesättigter $NaHCO_3$ geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und vollständig eingeengt. Dabei erhielt man nach Trocknen 105 mg (100 %) racemo-20 als gelben Festkörper, Smp. 120 - 150° allmähliche Zers. - IR. (KBr): 3400 - 3200s; 2960br.m; 1665br.s (C=O, Urethan); 1620m Sch.; 1515br.m; 1465s Sch.; 1430br.s; 1380s; 1335s; 1275br.s; 1225s; 1180m Sch.; 1120m; 1100s; 1020m. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH unter O_2-Ausschluss): 6,83/br.s, 2H (2H-Ar); 5,83/br.s, 2H (2H-Ar); 5,13/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(1')); 4,6 - 4,0/m, 4,0 - 3,6/m und 3,6 - 2,4/m, überlappend, zusammen 12H ($2CH_2$ von Aethoxy, 2H-C(3), 2H-C(3'), 2H-C(4) und 2H-C(4')); 1,33/t, verbreitert, J=7, ($2CH_3$ von Aethoxy). - MS. (70eV): 250/50; 236/100 (M/2); 164/25 (M/2 - $CO_2C_2H_4$), 163/50 (M/2 - $CO_2C_2H_5$); 162/50.

$C_{24}H_{28}N_2O_8$+1H_2O	Ber.	C 58,77	H 6,16	N 5,71 %
(472,50)	Gef.	C 58,11	H 6,25	N 5,48 %

4.23. meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (meso-21). - Eine Suspension von 1,15 g (3 mmol) meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1'-2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-8) und 2,19 g (15 mmol) Oxalsäurediäthylester in 5 ml C_2H_5OH wurde während 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei eine klare Lösung entstand. Nach ca. 14stündigem Stehen bei -20° wurde das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit C_2H_5OH gewaschen und getrocknet. Dabei erhielt man 1,12 g (85 %) meso-21 als farblose Nädelchen, Smp. 169 - 172°. Zweimalige Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte analysenreines meso-21, Smp. 165,5 - 166,3°. - UV. (C_2H_5OH): Max. 284/7470; Max. 232/21950; - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2960w; 2940w; 2920w; 2840w; 1685s; 1620m; 1520s; 1470s; 1445m; 1410m; 1370m; 1360m; 1335w; 1325m; 1300w; 1260s; 1200m; 1330m; 1115s; -^{1}H-NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 6,85/s und 6,76/s, je 1H (H-C(4) und H-C(13)); 6,56/s, und 6,00/s, je 1H (H-C(1) und H-C(16)); 5,53/d, J=4,0 und 5,09/d, J=4,0 je 1H (H-C(16b) und H-C(16c)); 4,72/dxdxd, J=12,5, 7,0 und 3,0, 1H ($H_{äqu}$-C(6)); 4,66/dxdxd, J=13,0, 5,0 und 3,0, 1H ($H_{äqu}$-C(11)); 3,90/s, 3H (CH_3-O); 3,88/s, 3H (CH_3O); 3,78/s, 3H (CH_3-O); 3,37/dxdxd, J=12,5, 10,5 und 5,0, 1H (H_{ax}-C(6)); 3,34/s, 3H (CH_3-O) ; 3,24/dxdxd, J=16,5, 10,5 und 7,0, 1H (H_{ax}-C(5)); 3,17/dxdxd, J=12,5, 13,0 und 3,5, 1H (H_{ax}-C(11)); 2,96/dxdxd, J=15,5, 12,5 und 5,0, 1H (H_{ax}-C(12)); 2,85/dxdxd, J=15,5, 3,5 und 3,0, 1H ($H_{äqu}$-C(12)); 2,69/dxdxd, J=16,5, 5,0 und 3,0 1H ($H_{äqu}$-C(5)). - MS. (70eV): 438/7 (M); 410/10 (M - CO); 219/20 (M/2); 218/72; 206/10; 192/20; 191/100 (M/2 - CO); 190/35; 189/14; 177/34; 172/17; 171/12; 170/38.

$C_{24}H_{26}N_2O_6$	Ber.	C 65,74	H 5,98	N 6,39 %
(438,47)	Gef.	C 65,67	H 6,03	N 6,46 %

4.24. racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (racemo-21). - Eine Suspension von 1,05 g (2,72 mmol) racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8) und 2,19 g (15 mmol) Oxalsäurediäthylester in 7 ml C_2H_5OH wurde während 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dabei löste sich nach ca. 10 Min. die Suspension, und nach weiteren 5 Min. begann das Produkt racemo-21 als weisser Festkörper auszufallen. Nach ca. 14stündigem Stehen bei -20° wurde das Produkt abfiltriert, mit C_2H_5OH und Aether gewaschen und getrocknet, dabei erhielt man 1,06 g (89 %) racemo-21 als analysenreines, mikrokristallines Material, wobei ein Teil der Kristalle bei 246° und der Rest bei 254 - 259° schmolz. - UV. (C_2H_5OH): Max. 285/6510; Sch. 228/24540. - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2960w; 2940m; 2910w; 2840w; 1680s (Amid I); 1615m; 1515s (Amid II); 1470s; 1445s; 1405m; 1365s; 1330m; 1320m; 1310m; 1265s; 1195m; 1125s; 1020m; 870m. - ^{1}H-NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 6,74/s, 2H (H-C(4) und H-C(13)); 5,44/s, 2H (H-C(1) und H-C(16)); 5,00/dxdxd, J=12, 5 und 3, 2H ($H_{äqu}$-C(6) und $H_{äqu}$-C(11)), 4,65/s, 2H (H-C(16c) und H-C(16b)); 3,88/s, 6H (CH_3-O-C(3) und CH_3-O-C(14)); 3,34/s, 6H (CH_3-O-C(2) und CH_3-O-C(15)); 3,04/dxdxd, J=12, 16 und 5, 2H (H_{ax}-C(5) und H_{ax}-C(12)); 2,85/dxdxd, J=12, 12 und 3, 2H (H_{ax}-C(6) und H_{ax}-C(11)); 2,81/dxdxd, J=16, 3 und 3, 2H ($H_{äqu}$-C(5) und $H_{äqu}$-C(12)). - MS. (70eV): 438/22 (M); 410/5 (M - CO); 192/22; 191/100 (M/2 - CO); 190/16; 176/31.

$C_{24}H_{26}N_2O_6$	Ber.	C 65,74	H 5,98	N 6,39 %
(438,47)	Gef.	C 65,77	H 5,93	N 6,36 %

4.25. meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (meso-22). - Zu einer Suspension von 1,06 g (2,42 mmol) meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (meso-21) in 25 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Suspension von 0,92 g (24 mmol) $LiAlH_4$ und 1,6 g (12 mmol) $AlCl_3$ in 25 ml Tetrahydrofuran im Verlauf von 10 Min. stossweise zugegeben und anschliessend während 4 Std. am Rückfluss gekocht. Das eisgekühlte Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 10 ml Essigester und 10 ml H_2O versetzt, anschliessend mit 50proz. KOH auf pH 10-11 gebracht, die ausgefällten Salze sofort abfiltriert und mit ca. 150 ml CH_2Cl_2 ausgewaschen. Nach Trocknen des Filtrates über $MgSO_4$ und Einengen erhielt man einen bräunlichen Rückstand welcher nach präp. DC. (Kieselgel, $CHCl_3/CH_3OH$ 4 : 1) 792 mg (80 %) meso-22 (Rf 0,5) als weisses Pulver, Smp. 172 - 174° ergab. Umkristallisation aus C_2H_5OH lieferte farblose Rhomben, Smp. 176°. - UV. (C_2H_5OH): Max. 285/6200; Sch. 230/12500. - IR. ($CHCl_3$): 3010w; 2940m; 2840w; 2770w; 1615w; 1518s; 1470s; 1408m; 1360m; 1265s; 1145s; 1115m; 1010m. - ^1H-NMR. (100 MHz, C_6D_6): 6,63/br.s, 2H (2H-Ar); 6,42/s, 2H (2H-Ar); 4,38/br.s, 2H (H-C(16b) und H-C(16c)); 3,44/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,24/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,6-2,2/m, teilweise verdeckt, 12H ($6CH_2$). - (100 MHz, $CDCl_3$, -20°): 6,83/s, 1H (H-Ar); 6,66/s, 1H (H-Ar); 6,50/s, 1H (H-Ar), 6,16/s, 1H (H-C(1) oder H-C(16)); 4,70/br.s, 1H (H-C(16b) oder H-C(16c)); 3,92/br.s teilweise verdeckt, 1H (H-C(16c) oder H-C(16b)), 3,86/s, 3H (CH_3-O); 3,82/s, 3H (CH_3-O); 3,77/s, 3H (CH_3-O); 3,20/s, 3H (CH_3-O-C(2) oder (CH_3-O-C(15)); 3,6 - 2,3/m, 12H ($6CH_2$). - (100 MHz, $C_6D_5NO_2$, 150°): 6,73/s und 6,71/s, 4H (je 2H-Ar); 4,30/br.s, 2H (H-C(16b) und H-C(16c)); 3,81/s, 6H

($2CH_3$-O); 3,58/s, 6H ($2CH_3$-O); 4,0 - 2,4/m, 12H ($6CH_2$). Beim Abkühlen auf RT. erhielt man ein Koaleszenzspektrum. - MS. (70eV): 410/30(M); 219/40; 218/100; 206/15; 192/15; 191/86; 190/32; 177/20.

$C_{24}H_{30}N_2O_4$	Ber.	C 70,22	H 7,37	N 6,83 %
(410,50)	Gef.	C 70,04	H 7,42	N 6,74 %

4.26. racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (racemo-22).- Zu einer eisgekühlten Suspension von 438 mg (1 mmol) racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,10,11,12,16b,16c-octahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin-8,9-dion (racemo-21) in 10 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Suspension von 380 mg (10 mmol) $LiAlH_4$ und 667 mg (5 mmol) $AlCl_3$ in 20 ml Tetrahydrofuran im Verlauf von 10 Min. stossweise zugegeben und anschliessend während 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das eisgekühlte Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 6 ml Essigester und 6 ml H_2O versetzt, anschliessend mit 50proz. KOH auf pH 10-11 gebracht, die ausgefällten Salze sofort abfiltriert und mit ca. 40 ml CH_2Cl_2 ausgewaschen. Nach Trocknen des Filtrates über $MgSO_4$ und Einengen erhielt man durch Trituration mit C_2H_5OH 297 mg (72 %) racemo-22 als weisse Nädelchen, Smp. 221,5 - 224°. Zweimalige Umkristallisation aus $C_2H_5OH/CHCl_3$ lieferte farblose Nadeln, Smp. 226 - 228°. - UV. (C_2H_5OH): Max. 287/4530; Sch. 230/11540. - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2940s; 2920m; 2840m; 1665br.w.; 1620w; 1520s; 1470s; 1460m; 1450m; 1360m; 1345m; 1325m; 1265s; 1155m; 1140s; 1120s; 1100m; 1020s. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$, 29°): 6,60/s, 2H (H-C(4) und H-C(13)); 5,86/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(16)); 4,38/s, 2H

(H-C(16b) und H-C(16c)); 3,82/s, 6H (CH_3-O-C(3) und CH_3-O-C(14)); 3,70 - 2,70/m, 12H ($6CH_2$); 3,48/s, 6H (CH_3-O-C(2) und CH_3-O-C(15)). - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$, -60°): 6,94/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(16) oder H-C(4) und H-C(13) von Konformer B); 6,69/s, 2H (H-C(4) und H-C(13) von Konformer A); 6,64/s, 2H (H-C(4) und H-C(13) oder H-C(1) und H-C(16) von Konformer B); 5,57/br.s, 2H (H-C(1) und H-C(16) von Konformer A); 4,93/br.s, 2H (H-C(16b) und H-C(16c) von Konformer B); 4,42/br.s, 2H (H-C(16b) und H-C(16c) von Konformer A); 3,90/s, 18H ($4CH_3$-O, von Konformer B und (CH_3-O-C(3) und CH_3-O-C(14) von Konformer A); 3,41/s, 6H (CH_3-O-C(2) und CH_3-O-C(15) von Konformer A); 4,3 - 2,4/m, 24H (je $6CH_2$ von Konformer A und Konformer B). - MS.(70eV): 410/17 (M); 219/30; 218/100; 206/16; 192/22; 191/83; 190/39; 189/10; 177/16.

$C_{24}H_{30}N_2O_4$	Ber.	C 70,22	H 7,37	N 6,83 %
(410,50)	Gef.	C 69,87	H 7,42	N 6,95 %

4.27. Oxydationen mit Vanadiumoxytrifluorid (VOF_3)

Allgemeine Vorschrift:

Zu einer gekühlten Lösung von 1 mmol Edukt in 15 ml CH_2Cl_2 wurden 2 ml FSO_3H und danach 2 oder 7 mmol VOF_3, gelöst in einem Gemisch von 20 ml CF_3COOH und 0,5 ml $(CF_3CO)_2O$, im Verlauf von ca. 10 Min. getropft und während einer bestimmten Zeit bei gleicher Temperatur (Ausnahme meso-22) weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Kühlung (ca. +10°) mit 20proz. wässriger Zitronensäurelösung (10 ml pro mmol eingesetztes VOF_3) versetzt, die Lösung mit konz. NH_3 auf pH 10 gebracht, und das Oxydationsprodukt mit $CHCl_3$ extrahiert.

4.27.1. Oxydation von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-1,1',2,2' 3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-8).

Mit 2 Moläquiv. VOF_3: 385 mg (1 mmol) racemo-8, 248 mg (2 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 3 Std. Nach Filtration des Rohproduktes über 15 g Florisil (Elution mit $CHCl_3$) erhielt man 251 mg (66 %) ^1H-NMR.-spektroskopisch reines racemo-5,6,7,8-Tetramethoxy-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydro-dibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-25) als orangen Schaum. Kristallisation aus C_2H_5OH/H_2O ca. 10 : 1 und Umkristallisation aus demselben Lösungsmittelgemisch lieferte analysenreines racemo-25 als farblose Plättchen, Smp. 151 - 153°. -UV. (C_2H_5OH): Sch. 295/5800; Max. 270/14900. - IR. ($CHCl_3$): 3000m; 2950m,br.; 2840m; 1600w, Sch.; 1590m; 1490m; 1480s; 1470s; 1420s; 1375m; 1330m; 1295m; 1265s; 1120s; 1060m; 1025m. - ^1H-NMR. (60 MHz; $CDCl_3$): 6,68/s, 2H (2H-Ar) ; 3,80/s 6H ($2CH_3$-O); 3,60/s, 6H ($2CH_3$-O); 3,36/s, 2H (H-C(12a) und H-C(12b)); 3,40 - 2,50/m, 8H (2H-C(2) , 2H-C(3), 2H-C(10) und 2H-C(11)); 2,30/s, 2H (2H-N, austauschbar mit D_2O). - MS. (70eV): 382/40 (M); 367/45 (M - CH_3); 351/20 (M - OCH_3); 233/60; 160/100.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$	Ber.	C 69,09	H 6,85	N 7,33
(382,44):	Gef.	C 68,99	H 7,06	N 6,97

4.27.2. Oxydation von meso-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-11).

a) Mit 2 Moläquiv. VOF_3: 413 mg (1 mmol) meso-11, 248 mg (2 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 0,25 Std. Man erhielt ein komplexes Gemisch welches gemäss anal. DC.

(SiO_2, $CH_3OH/CHCl_3/N(C_2H_5)_3$ 8 : 2 : 1) kein Edukt mehr enthielt. Es konnten keine identifizierbaren Produkte isoliert werden.

b) Mit 7 Moläquiv. VOF_3: 413 mg (1 mmol) meso-11, 868 mg (7 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 1,75 Std. Nach präp. DC. (Alox, $CHCl_3$) des Rohproduktes erhielt man aus Zone Rf 0,7 nach Umkristallisation aus C_2H_5OH 72 mg (18 %) 1S, 2R-bzw. 1R, 2S - 11,1',2'-Trimethoxy-3,15-dimethyl-benzo-[f,g]-3,15-diazatetracyclo[7,5,3,$0^{2,7}$,$0^{9,14}$]heptadeca-10,13-dien-12-on (23a) als weisse Rhomben, Smp. 203-205° Zers. - UV. (C_2H_5OH): Max. 280/7100; Max. 237/21600. - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2950s; 2855w; 2800w; 1670s (Dienon); 1645s (Dienon); 1620s (Dienon) 1600m; 1425s; 1465s; 1380m; 1325s; 1145m; 1120m; 1105m; 1095s; 1060s. - ^1H-NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 7,34/s, 1H (H-C(3')); 6,60/s, 1H (H-C(10)); 6,31/s, 1H (H-C(13)); 3,90/s, 3H (CH_3-O); 3,86/s, 3H (CH_3-O); 3,83/s, 3H (CH_3-O); 3,58/d, J=5, 1H (H-C(1)); 3.03/d, J=5, 1H (H-C(2)); 3,26 - 3.07/m, 2H; 2,83/dxdxd, J=15, 11,5 und 4, 1H; 2,75/dxd, J=15 und 4, 1H; 2,57 - 2,64/m, teilweise verdeckt, 2H (2H-C(4), 2H-C(5) und 2H-C(16)); 2,50/s, 3H (CH_3-N); 2,46/s, 3H (CH_3-N); 1,93/dxm, mit J=12, 1H (H_{eq}-C(17)), 1,88/ dxdxd, J=12, 12 und 4, 1H (H_{ax}-C(17)) Einstrahlen bei 3,58 (H-C(1)) ergibt: 3,03/s (H-C(2)). - ^{13}C-NMR. (25,2 Hz, $CDCl_3$): 180,5/d, $^3J_{H-C(10)/C(12)}$ = 7,5 (C(12)); 159,8/s, 152,2/s, 150,8/s, 144,3/s, 129,2/s, 2C, 125,9/s (C(11), C(14), C(8), C(1'), C(2'), C(6), C(7)); 123,6/dxd, ^1J=162,9 und $^3J_{H-C(1)/C(13)}$ = 4,8 (C(13)); 121,3/br.d, ^1J=161,8 (C(3')); 111,7/br.d, ^1J=166,6 (C(10)); 67,6/d (C(1)); 63,2/d (C(2)); 60,7/q (CH_3-O); 55,4/q (CH_3-O);

54,6/q (CH_3-O); 46,8/s (C(9)); 54,6/t, 45,5/t, 42,9/t (C(4), C(5), C(16)); 43,3/q (CH_3-N) 42,9/q (CH_3-N); 29,0/t (C(17)). - MS. (70eV): 396/100 (M); 381/65 (M-CH_3); 368/14; 365/14; 353/30; 337/40; 206/30; 205/28; 192/15; 190/15; 174/15; 143/15.

$C_{23}H_{28}N_2O_4$	Ber.	C 69,67	H 7,12	N 7.06 %
(396,49)	Gef.	C 69,44	H 7,13	N 6.88 %

4.27.3. Oxydation von racemo-6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (racemo-11).

a) Mit 2 Moläquiv. VOF_3: 413 mg (1 mmol) racemo-11, 248 mg (2 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 1,5 Std. Das Rohprodukt wurde in möglichst wenig CH_3OH gelöst und mit 2 Tropfen H_2O versetzt. Dabei kristallisierten 163 mg (40 %) analysenreines racemo-5,6,7,8-Tetramethoxy-1,12-dimethyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydro-dibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-27) als weisse Prismen, Smp. 169 - 170°. Aus der Mutterlauge erhielt man nach präp. DC. (Alox, $CHCl_3$) 122 mg (32 %) 1R,2R bzw. 1S,2S - 11,1',2'-Trimethoxy-3,15-dimethyl-benzo[f,g]-3,15-diazatetracyclo[7,5,3,$0^{2,7}$,$0^{9,14}$]heptadeca-10,13-dien-12-on (23b), Rf=0,5, als leicht bräunliche Rhomben, Smp. 192 - 195°. Eine zweite Zone, Rf=0,8 ergab ein Gemisch, aus welchem durch Kristallisation weitere 22 mg (5 %) racemo-27, Smp. 169 - 170° isoliert wurden. Die Mutterlauge, enthielt noch 35 mg (8 %) eines Gemisches von racemo-11 und racemo-27, gemäss ^{1}H-NMR.-Spektrum, im Verhältnis von ca. 9 : 1.

b) Mit 7 Moläquiv. VOF_3: 413 mg (1 mmol) racemo-11, 868 mg (7 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 1,5 Std.

Nach präp. DC. (Alox, $CHCl_3$) des Rohproduktes erhielt man 66 mg (16 %) racemo-27, Rf=0,8, Smp. 169 - 170° und 97 mg (24 %) 23b, Rf=0,5, Smp. 192 - 195°.

Eigenschaften von racemo-27: - UV. (C_2H_5OH): Sch. 297/6700; Max. 265/12650. - IR. ($CHCl_3$): 3000s; 2940br.s; 2840s; 2790s; 1690w; 1600m; 1590s; 1465br.s; 1420s; 1375s; 1335s; 1180m; 1135s; 1100s; 1085s; 1060s; 1030s; 1010s. - ^{1}H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,65/s, 2H (2H-Ar); 3,83/s, 6H (2CH_3-O); 3,65/s, 6H (2CH_3-O); 3,07/s, 2H (H-C(12a) und H-C(12b)) 3,1 - 3,5/m, 8H (4CH_2); 2,56/s, 6H (2CH_3-N).

$C_{24}H_{30}N_2O_4$	Ber.	C 70,22	H 7,37	N 6,82 %
(410,518)	Gef.	C 70,48	H 7,45	N 6,72 %

Eigenschaften von 23b: - UV. (C_2H_5OH): Sch. 275/6200; Max. 237/21600. - IR. ($CHCl_3$): 3010s; 2940s; 2850m; 2800m; 1670s (Dienon); 1645s (Dienon); 1620s (Dienon); 1600m; 1465s; 1430m; 1360m; 1310m; 1270m; 1155m; 1120m; 1105m; 1085m; 1075m; 1050m; 1020m; 1005m; 970m; 890m. - ^{1}H-NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 7,22/s, 1H (H-C(3')); 6,79/s, 1H (H-C(10)); 6,33/s, 1H (H-C(13)); 3,93/s, 3H (CH_3-O); 3,86/s, 3H (CH_3-O); 3,78/s, 3H (CH_3-O); 3,65/s, 1H (H-C(1)); 3,58/s, 1H (H-C(2)); 3,23/dxdxd, J=13, 6,5 und 6,5, 1H; 2,85/dxdxd, J=13, 6,5 und 6,5, 1H; 2,72/dxd degeneriert, J≈6,5 und 6,5, 2H; 2,64 - 2,50/m mit J=13 und 2,5, 2H (2H-C(5), 2H-C(4) und 2H-C(16)); 2,49/s, 3H (CH_3-N); 2,35/s, 3H (CH_3-N); 2,28/dxdxd, J=13, 2,5 und 2,5, 1H ($H_{äqu}$-C(17)); 1,93/dxdxd, J=13, 11 und 6, 1H (H_{ax}-C(17)). -^{13}C-NMR. (25,2 Hz, $CDCl_3$): 179,7/d, $^3J_{H-C(10)/C(12)}$ = 7,2 (C(12)); 159,5/s, 151,0/s, 149,6/s, 144,5/s, 132,6/s, 129,8/s, 126,4/s (C(11), C(14), C(8), C(1'), C(2'), C(6), C(7)); 122,8/dxd, ^1J=163,7 und $^3J_{H-C(1)/C(13)}$=

4,8 (C(13)); 119,9/br.d, ^{1}J=162,4 (C(3')); 110,2/br.d, ^{1}J=157,4 (C(10)); 65,6/d (C(2)); 60,2/q (CH_3-O); 59,4/d (C(1)); 55,0/q (CH_3-O); 54,0/q (CH_3-O); 51,3/t, 45,2/t, 38,4/t (C(5), C(4) und C(16)); 43,1/s (C(9)); 40,5/q (CH_3-N); 38,4/q (CH_3-N); 24,5/t (C(17)). Einstrahlen mit 4,5 Watt bei 5 ppm ergibt: 122,8/d, $^{1}J_{reduziert}$=6,1 (C(13)); 119,9/d, $^{1}J_{reduziert}$=13,5 (C(3')); 110,2/d $^{1}J_{reduziert}$=8,6 (C(10)). Einstrahlen mit 95 dB bei 7,2 ppm (H-C(3')) ergibt 179,7/d $^{3}J_{reduziert}$=2,1 (C(12)); Einstrahlen mit 95 dB bei 6,8 ppm (H-C(10)) ergibt 179,7/s (C(12)); Einstrahlen mit 95 dB bei 6,3 (H-C(13)) ergibt 179,7/d, $^{3}J_{reduziert}$=5,6 (C(12)). MS. (70eV): 396/100 (M), 381/80 (M - CH_3); 368/20; 365/20 (M - OCH_3); 353/35; 338/35; 337/45; 205/25; 191/10; 189/30; 173/23; 144/20.

$C_{23}H_{28}N_2O_4$	Ber. C 69,67	H 7,12	N 7,06 %
(396,49)	Gef. C 69,42	H 7,01	N 6,85 %

4.27.4. Oxydation von meso-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (meso-22).

a) Mit 2 Moläquiv. VOF_3: 411 mg (1 mmol) meso-22, 248 mg (2 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur +25°, Reaktionszeit 23 Std. Präp. DC. (SiO_2, $CH_3OH/CHCl_3$ 4 : 1) des Rohproduktes lieferte 70 mg (18 %) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines 18R,19S bzw. 18S,19R - 16,1',2'-Trimethoxy-benzo[j,k]-4,7-diaza-pentacylo[9,6,2,$0^{1,13}0^{4,18}0^{7,19}$] nonadeca-13,16-dien-15-on (24), Rf=0,3, als gelblichen Schaum und 176 mg (43 %) Edukt, Rf=0,4. Nach erneuter präp. DC. (Alox, $CHCl_3$) Rf=0,5, und anschliessender Kristallisation aus Diisopropyläther/C_2H_5OH 15 : 1 erhielt man 24 als leicht gelbliche Nadeln, Smp. 203 - 205°. - UV. (C_2H_5OH): Sch 317/7000; Max.

288/12900. - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2940m; 2860w; 2810w; 1660s (Dienon); 1640s (Dienon); 1610m (Dienon); 1485m; 1465m; 1455m; 1180m; 1150m; 1130m; 1120m. -^{1}H-NMR. (400 MHz, $CDCl_3$): 6,70/s, 1H (H-C(3'));6,55/s, 1H (H-C(14)); 6,00/s, 1H H-C(17)); 3,87/s, 3H (CH_3-O); 3,84/d, teilweise verdeckt, J=4,5; 1H (H-C(18)); 3,83/s, 3H (CH_3-O); 3,74/s, 3H (CH_3-O); 3,22/d, J=4,5, 1H (H-C(19)); 3,36 - 3,09/m, 2H, 3,09 - 2,86/m, 4H, 2,76/dxdxd, J=12, 12 und 3, 1H, 2,73 - 2,58/m, 2H, 2,52 - 2,37/m, (2H-C(9), 2H-C(8), 2H-C(6), 2H-C(5) und 2H-C(3)); 2,16 - 1,98/m, 2H (2H-C(2)). - ^{1}H-NMR. (400 MHz, C_6D_6): 6,85/s, 1H (H-C(3'); 6,37/s, 1H (H-C(14)), 5,72/s, 1H (H-C(17)); 3,67/s, 3H (CH_3-O); 3,65/d, J=4,5, 1H (H-C(18)); 3,38/s, 3H (CH_3-O); 3,29/s, 3H (CH_3-O), 2,95/d, J=4,5, 1H (H-C(19)); 3,08 - 2,88/m, 2H, 2,88 - 2,60/m, 4H; 2,52/dxdxd, J=8, 6 und 2, 1H, 2,38 - 2,25/m, 2H, 2,05 - 1,93/m, 2H, 1,67/dxdxd, J=12, 5 und 2, 1H (2H-C(9), 2H-C(8), 2H-C(6), 2H-C(5), 2H-C(3), 2H-C(2)). Einstrahlen bei 3,65 (H-C(18)) ergibt 2,95/s (H-C(19)). - ^{13}C-NMR. (25,2 MHz, $CDCl_3$): 181,3/d, $^3J_{H-C(17)/C(15)}$=7,0 (C(15)); 155,1/d, $^3J_{H-C(17)/C(13)}$≈12 C(13)); 151,6/s; 149,3/s; 144,9/s; 128,6/s; 126,6/s; 126,2/s; (C(16), C(12), C(1'), C(2'), C(10) und C(11)); 127,2/d, ^1J=166,0 (C(14)); 121,6/dxq, ^1J≈158, $^3J_{H-C(2)/C(17)}$ und $_{H-C(18)/C(17)}$≈6, (C(17)); 113,6/dxd, ^1J≈157, $^3J_{H-C(9)}$≈4 (C(3')); 67,7/d (C(18)); 61,1/q (CH_3-O); 55,8/q (CH_3-O); 55,0/q (CH_3-O); 54,2/d (C(19)); 51,3/t, 49,9/t, 49,2/t, 43,3/t, 42,1/t, (C(9), C(8), C(6), C(5) und C(3)); 49,3/s (C(1)); 21,2/t (C(2)). Einstrahlen mit 4,0 Watt bei 8,0 ppm ergibt: 127,2/d, $^1J_{reduziert}$=11,5 (C(14)); 121,6/d, $^1J_{reduziert}$=15,8 (C(17)); 113,6/d, $^1J_{reduziert}$=10,8 (C(3')). Einstrahlen mit 80 dB bei 6,00 ppm (H-C(17)) ergibt: 181,3/s mit Emission (C(15)); 155,1/s mit Emission (C(13)). - MS.

(70eV): 394/90 (M); 379/100 (M - CH_3).

$C_{23}H_{26}N_2O_4$	Ber.	C 70,03	H 6,64	N 7,40 %
(394,26)	Gef.	C 69,30	H 6,77	N 6,48 %

b) Mit 7 moläquiv. VOF_3: 411 mg (1 mmol) meso-22, 868 mg (7 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur +25°, Reaktionszeit 1,5 Std. Aus dem Rohprodukt erhielt man nach präp. DC. (SiO_2, CH_3OH/$CHCl_3$ 4 : 1) als einzig identifizierbare Verbindung 16 mg (4 %) Edukt, Rf=0,3.

4.27.5. Oxydation von racemo-2,3,14,15-Tetramethoxy-5,6,7,8,9, 10,11,12,16b,16c-decahydrodiisochino[2,1-a:1',2'-c]pyrazin (racemo-22).

a) Mit 2 Moläquiv. VOF_3: 411 mg (1 mmol) racemo-22, 248 mg (2 mmol) VOF_3, Reaktionstemperatur -25°, Reaktionszeit 1,5 Std. Nach Abtrennung einer in Diisoporpyläther unlöslichen Verunreinigung und Umkristallisation des löslichen Materials aus C_2H_5OH erhielt man, nach Trocknen bei 0,01 Torr/50°, 295 mg (72 %) racemo-1,12-Aethano-5,6,7,8-tetramethoxy-1,2,3,10,11,12, 12a,12b-octahydro-dibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-26) als weisse Schuppen, Smp. 95 - 107°, welches gemäss ^{1}H-NMR.-Spektrum und Elementaranalyse noch 1 Moläquivalent C_2H_5OH enthielt. - UV. (C_2H_5OH): Sch. 297/5900; Max. 271/15600. - IR. ($CHCl_3$): 3010m; 2950m; 2930m; 2830m; 2770w; 1600w,Sch; 1590m; 1495m; 1470s; 1425s; 1375m; 1355m; 1320m; 1290s; 1270s; 1140s; 1105m; 1095m; 1070s; 1025m; 980m. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 6,67/s, 2H (2H-Ar); 3,84/s, 6H (2CH_3-O); 3,65/s, 6H (2CH_3-O); 3,4 - 2,2/m, 12H (6CH_2); 2,83/s, 2H (H-C(12a) und H-C(12b)).

- MS. (70eV): 408/90 (M); 407/100; 393/70 (M - CH_3); 376/40; 204/20 (M/2); 144/20.

$C_{24}H_{28}N_2O_4$+1C_2H_5OH	Ber.	C 68,70	H 7,53	N 6,16 %
(408,48)	Gef.	C 68,69	H 7,41	N 6,24 %

4.28. racemo-5,6,7,8-Tetrahydroxy-1,12-dimethyl-1,2,3,10,11,12-12a,12b-octahydrodibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin-dihydrobromid (racemo-32 · 2HBr).- Eine Lösung von 100 mg (0,24 mmol) racemo-5,6,7,8-Tetramethoxy-1,12-dimethyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-27) in 2 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurde während 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wurde das ausgefällte Produkt abfiltriert und mit wenig Wasser und Aceton gewaschen und bei 0,01 Torr getrocknet. Dabei erhielt man 75 mg (60 %) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines racemo-32 · 2HBr. Smp. >300° allmähliche Verkohlung. - UV. (C_2H_5OH): Sch. 305/6500; Max. 280/9650. - IR. (KBr): 3300br.m; 2990s; 2880/m, Sch; 2840m; 2800m; 2700m; 2660m; 1615m; 1595m; 1485m; 1435s; 1355m; 1345m; 1265s; 1180m; 1115m; 1090m. -^{1}H-NMR. (60 MHz; CF_3COOH + $(CF_3CO)_2O$): 7,56/s, 2H (2H-Ar) 5,45/s, 2H (H-C(12a) und H-C(12b); 4,3 - 3,7/m und 3,7 - 3,0/m, teilweise verdeckt, insgesamt 8H (4CH_2); 3,11/s, 6H (2CH_3-N).

$C_{20}H_{24}Br_2N_2O_4$	Ber.	C 46,53	H 4,68	N 5,42	Br 30,96 %
(516,24)	Gef.	C 47,59	H 4,62	N 5,04	Br 29,99 %

Zur massenspektroskopischen Analyse wurde eine Probe von racemo-32 · 2HBr. mit konz. NH_3 in die freie Base racemo-32, Smp. >300° überführt. - MS. (70eV): 368/29 ($M + CH_2$), unvollständig demethyliertes racemo-27) 354/65 (M) 336/100 ($M - H_2O$); 252/54.

4.29. racemo-1,12-Aethano-5,6,7,8-tetrahydroxy-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-33).
Eine Lösung von 200 mg (0,48 mmol) racemo-1,12-Aethano-5,6,7,8-tetramethoxy-1,2,3,10,11,12a,12b-octahydrodibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin (racemo-26) in 6 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurde während 27 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wurde das ausgefällte Produkt abfiltriert mit wenig Wasser und Aceton gewaschen und bei 0,01 Torr getrocknet. Dabei erhielt man 233 mg (93 %) racemo-33 · 2HBr. Smp. >300° - UV. (C_2H_5OH): Max. 305/6200; Max. 274/13400. - IR. (KBr): 3350 - 3100br.s; 2920s; 2700s; 2500br.s; 1610s; 1600s; 1480s; 1465s; 1430s; 1390s; 1355s; 1300s; 1295s; 1275s; 1260s; 1240s; 1170s; 1120s; 970s; 870s. - ^1H-NMR. (60 MHz, $CF_3COOH/(CF_3CO)_2O$): 7,46/s, 2H (2H-Ar); 5,49/s, 2H (H-C(12a) und H-C(12b)); 4,5 - 3,0/m 12H ($6CH_2$).

$C_{20}H_{22}Br_2N_2O_4$	Ber.	C 46,72	H 4,31	N 5,45,	Br 31,08 %
(514,22)	Gef.	C 46,41	H 4,43	N 5,16,	Br 30,85 %

Zur massenspektroskopischen Analyse wurde eine Probe von racemo-33 · 2HBr. mit konz. NH_3 in die freie Base racemo-33, Smp. >300° überführt. - MS. (70eV): 352/80 (M); 351/100; 334/40 ($M - H_2O$); 324/20; 305/30; 263/20, 262/70; 261/40; 251/45; 248/38.

4.30. Oxydative Spaltung von meso- und racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-10 und racemo-10). - Je 30 - 50 mg meso-10 und racemo-10 wurden in je ca. 0,5 ml CF_3COOH in separaten NMR.-Röhrchen gelöst. In die gelb-orange farbenen Lösungen leitete man während 1 - 2 Min. O_2, wobei sich eine leichte Verfärbung nach rot-orange einstellte. In beiden Experimenten erhielt man dabei gemäss ^{1}H-NMR.-Spektren in quantitativer Ausbeute 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoracetat (34). - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH): 9,53/s, 1H (H-C(1)); 7,60/s, 1H (H-C(8)); 7,27/s, 1H (H-C(5)); 4,73/q, J=7, 2H (CH_2 von Aethoxy); 4,23/s, 3H (CH_3-O); 4,08/s, 3H (CH_3-O); 4,48/t, J=8, 2H (2H-C(3)); 3,45/t, J=8, 2H (2H-C(4)); 1,58/t, J=7, 3H (CH_3 von Aethoxy).

4.31. Oxydative Spaltung von meso- und racemo-2,2'-Diäthoxycarbonyl-6,6',7,7'-tetrahydroxy-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahydro-1,1'-biisochinolin (meso-20 und racemo-20). - In eine Lösung von 355 mg (0,75 mmol) meso-20 in 4 ml CF_3COOH wurde während 15 Min. O_2 eingeleitet, dabei erhielt man gemäss ^{1}H-NMR.-Spektrum der Reaktionslösung in quantitativer Ausbeute das in CF_3COOH rot-braune 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-trifluoracetat (35). - ^{1}H-NMR. (60 MHz, CF_3COOH): 9,37/s, 1H (H-C(1)); 7,62/s, 1H (H-C(8)); 7,15/s, 1H (H-C(5)); 4,68/q, J=7, 2H (CH_2 von Aethoxy); 4,40/t, J=8, 2H (2H-C(3)); 3,32/t, J=8, 2H (2H-C(4)); 1,53/t, J=7, 3H (CH_3 von Aethoxy).

Ausgehend von racemo-20 erhielt man in einem analogen Versuch gemäss ^{1}H-NMR.-Spektrum die gleiche Verbindung 35.

Zur Freisetzung der Base wurde obige Reaktionslösung nach Konzentration auf ca. die Hälfte des Volumens auf 50 ml gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegossen und 4mal mit $CHCl_3$ extrahiert. Trocknen der $CHCl_3$-Phase über Na_2SO_4 und Einengen lieferte 298 mg Rückstand als braun-rotes Oel. Nach Rühren in ca. 2 ml Essigester kristallisierten 150 mg (42 %) 2-Aethoxycarbonyl-7-hydroxy-6-oxa-2,3,4,6-tetrahydroisochinolin (37) als gelbes Pulver, Smp. 150 - 152°. - UV. ($CHCl_3$) Max. 403-405/22200; Sch. 340/8420; Max. 257/5550; Max. 245/6500. - IR. ($CHCl_3$): 3400w,br. (O-H); 2820w; 1730m; (C=O Urethan); 1590s (C=O Chinon); 1545m; 1465m; 1420m; 1375m; 1140m. - ^1H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 7,87/s, 1H (H-C(1)); 7,2 - 6,2/br.s, 1H (O-H, austauschbar mit D_2O); 6,57/s, 1H (H-C(8)) 6,35/br.s, 1H (H-C(5)); 4,38/q, J=7, 2H (CH_2 von Aethoxy); 3,93/t, J=7, 2H (2H-C(3)); 2,90/t, J=7, 2H (2H-C(4)); 1,40/t, J=7, 3H (CH_3 von Aethoxy). - MS. (12eV): 235/67 (M); 207/13 (M - C_2H_4); 176/10; 163/100 (M - $C_2H_4CO_2$); 162/62; 135/30; 134/30.

$C_{12}H_{13}NO_4$+1/2H_2O	Ber.	C 59,01	H 5,78	N 5,73 %
(235,24)	Gef.	C 59,60	H 5,66	N 5,88 %

4.32. <u>2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin</u> (36).

a) <u>Durch Hydrierung von 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoracetat</u> (34). - Eine Lösung von 0,38 mmol 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoracetat (34) in 10 ml CF_3COOH, hergestellt wie im Expt. 4.30 beschrieben, wurde während ca. 15 Min. in Gegenwart von 100 mg 10proz. Pd/C (während 2 Std. vorhydriert)

bei RT. hydriert, wobei sich die zuvor rot-orange Lösung entfärbte. Nach Konzentration auf ca. die Hälfte des Volumens wurde die Lösung auf ca. 25 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung gegossen und dreimal mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten $CHCl_3$-Phasen über Na_2SO_4, Filtrieren und Eindampfen erhielt man 84 mg (83 %) ^{1}H-NMR.-spektroskopisch reines 36 als gelb-bräunliches Oel. DC. ($SiO_2/CHCl_3$) lieferte 58 mg (57 %) 31 als farbloses Oel, (Rf=0,65), dessen IR.-, ^{1}H-NMR.- und MS.-Spektrum mit denen des in Expt. b hergestellten 36 übereinstimmen.

b) <u>Durch Aethoxycarbonylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (14 · HCl)</u>. – Zu einer Suspension von 1,0 g (4,9 mmol) 14 · HCl [63] in 25 ml $CHCl_3$ wurden unter Eiskühlung zunächst 4,0 g (40 mmol) Triäthylamin und dann 1,0 g (9,3 mmol) Chlorameisensäureäthylester getropft und die Reaktionslösung während 30 Min. bei RT. gerührt. Nach dreimaligem Auswaschen mit 10proz. HCl, Trocknen der $CHCl_3$-Phasen über Na_2SO_4 und Eindampfen erhielt man 1,24 g (96 %) 36 als weisses Pulver, Smp. 70 - 72°. Umkristallisation aus Petroläther lieferte 862 mg (66 %) als weisses Pulver mit unverändertem Smp. -IR. ($CHCl_3$): 3010w; 2940w; 2840w; 1685s (C=O); 1615w; 1515s; 1465s; 1445s; 1130m; 1105s. - ^{1}H-NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 6,62/s und 6,59/s, sich überlagernd, 2H (2H-Ar); 4,56/s, 2H (2H-C(1)); 4,19/q, J=7, 2H (CH_2 von Aethoxy); 3,85/s 6H ($2CH_3$-O); 3,70/t, J=6, 2H (2H-C(3)); 2,68/t, J=6, 2H (2H-C(4)); 1,30/t, J=7, 3H (CH_3 von Aethoxy). - MS. (70eV): 265/5 (M); 236/25 (M - C_2H_5); 192/10 (M - $CO_2C_2H_5$); 173/100 (M - $CO_2C_2H_5$ und - OCH_3).

$C_{14}H_{19}NO_2$	Ber.	C 63,38	H 7,22	N 5,28 %
(265,31):	Gef.	C 62,92	H 6,81	N 5,22 %

4.33. 2-Aethoxycarbonyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (38). - Eine (rot-braune) Lösung von 78 mg (0,33 mmol) 2-Aethoxycarbonyl-7-Hydroxy-6-oxa-2,3,4,6-tetrahydroisochinolin (37) in ca. 10 ml 3proz. methanolischer HCl wurde während 5 Min. gerührt und vollständig eingeengt. Das feste Hydrochlorid von 37 wurde in ca. 7 ml CH_3OH gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 45 mg ca. 90proz. (ca. 0,6 mmol) $NaBH_3CN$ in ca. 5 ml CH_3OH getropft. Nach Abdampfen des CH_3OH wurde der Rückstand in H_2O aufgenommen und 4mal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten $CHCl_3$-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Dabei erhielt man 67 mg (94 %) ^1H-NMR.-spektroskopisch reines 38 als zum Teil kristallines leicht braun gefärbtes Material, das nach Waschen in ca. 2 ml Essigester 37 mg (52 %) 38 als beiges Pulver, Smp. 166 - 168° kristallisierte. -IR. (KBr): 3450s; 3220m; 3000w; 2830w; 2670w; 1670s (C=O Urethan); 1630m; 1615m; 1560s; 1490m; 1455m; 1445m; 1390s; 1280s; 1245s; 1225s; 1180s; 1155m; 1100m. -^1H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3/CD_3COCD_3$ = 1 : 1): 7,53/br.s, 2H (O-H); 6,67/s, 2H (2H-Ar), 4,47/s, 2H (2H-C(1)) 4,17/q, J=7, 2H (CH_2 von Aethoxy); 3,63/t, J=6, 2H (2H-C(3)); 2,68/t, J=6, 2H (2H-C(4)); 1,29/t, J=7, 3H (CH_3 von Aethoxy). - ^1H-NMR. (60 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): 7,53 Signal fehlt; sonst alle Signale gleich. - MS. (70eV): 237/11 (M) 208/100 (M - C_2H_5), 164/42 (M - $CO_2C_2H_5$); 136/42.

$C_{12}H_{15}NO_4$	Ber.	C 60,75	H 6,37	N 5,90 %
(237,26):	Gef.	C 59,36	H 6,48	N 4,61 %

5. ZUSAMMENFASSUNG

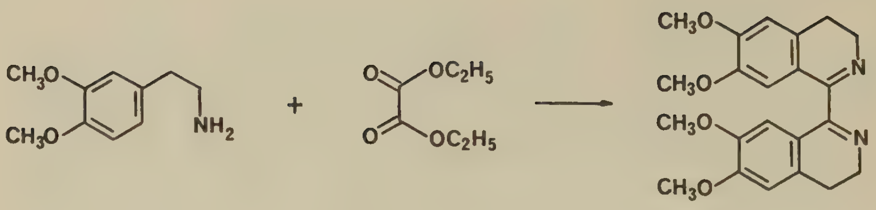
Es werden Versuche zur Synthese des bisher unbekannten Octahydrodibenzo[de,gh]-1,10-phenanthrolin-Ringsystems V beschrieben. Die Tetrahydroxyderivate Vd und Ve sind als potentiell dopaminerge Wirkstoffe von Interesse, da sie konformativ fixierte Dopamineinheiten enthalten. Als Edukt diente das leicht aus Homoveratrylamin und Oxalsäureester zugängliche Tetrahydro-1,1'-bi-isochinolinderivat I.

Es wurden Methoden zur stereospezifischen Reduktion von I zum Octahydrobiisochinolin meso-IIa bzw. racemo-IIa gefunden. Die Konfigurationen von meso-IIa und racemo-IIa wurden anhand der bekannten Aminale meso-IIb und racemo-IId bestimmt. Bezüglich der Konformation von meso-IId und racemo-IId werden ^{1}H-NMR.-spektroskopische Argumente aufgeführt.

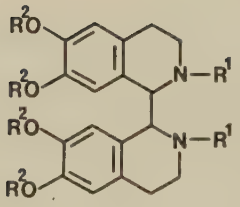
Die nicht phenolische Oxydation der Tetramethoxyderivate IIa, IIc und IIe mit Vanadiumoxytrifluorid in Trifluoressigsäure führte ausgehend von meso-IIc zum Dienon des Morphinantypes III und ausgehend von meso-IIe zum Dienon des Neospirintyps IV. In der racemo-Reihe erhielt man im Falle von racemo-IIa und racemo-IIe ausschliesslich und im Falle von racemo-IIc neben dem Dienon vom Morphinantyp III bevorzugt die gewünschten Dibenzophenanthroline racemo-Va, -Vb bzw. -Vc. Der Aryl,Aryl-Kupplungsmodus wird also im wesentlichen durch die Konfiguration von II bestimmt.

O-Demethylierung von racemo-Vb und racemo-Vc lieferte die Zielprodukte racemo-Vd bzw. racemo-Ve.

Die N,N'-Diäthoxycarbonylderivate meso- und racemo-IIf und -IIg wurden in Trifluoressigsäure unter Sauerstoffeinwirkung oxydativ in die 3,4-Dihydroisochinoliniumsalze VIa bzw. VIb gespalten.

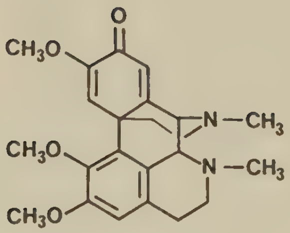


I

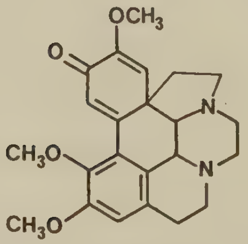


II

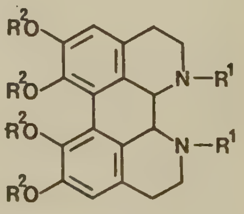
	R^1	R^2
IIa	H	CH_3
IIb	$-CH_2-$	CH_3
IIc	CH_3	CH_3
IId	-COCO-	CH_3
IIe	$-CH_2CH_2-$	CH_3
IIf	$CO_2C_2H_5$	CH_3
IIg	$CO_2C_2H_5$	H



III

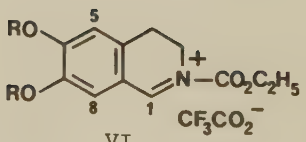


IV



V

	R^1	R^2
Va	H	CH_3
Vb	CH_3	CH_3
Vc	$-CH_2CH_2-$	CH_3
Vd	CH_3	H
Ve	$-CH_2CH_2-$	H



VI

	R
VIa	CH_3
VIb	H

6. LITERATURVERZEICHNIS

[1] G.C. Cotzias, P.S. Papavasiliou, E.S. Tolosa, J.S. Mendes und M. Bell-Midura, N. Engl. J. Med. 294, 567 (1976).

[2] Chris Murray, Chem. Eng. News, Nov. 3. 25 (1975).

[3] R. Gottlieb und J.L. Newmeyer, J. Amer. Chem. Soc. 98, 7108 (1976).

[4] A. Pletscher, Chimia 32, 113 (1978).

[5] H.S. Bachelard, Biochemie des Gehirns, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1975 (S.8).
K. Kanig, Einführung in die allgemeine und klinische Neurochemie, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1973 (S.66)
H.P. Kuemmerle, E.R. Garett, K.H. Spitzy, Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien. 1973.

[6] P.C. Dandiya, H.L. Sharma, S.K. Patui und R.S. Gambhir, Experientia 31, 1441 (1975).
B. Berny, T.J. Pechter, J. Schmutz, H.P. Weber und T.G. White, Experintia 31, 327 (1975).

[7] B.B. Dey und T.R. Govindachari, Proc. Natl. Inst. Sci. India 6, 219 (1940); Chem. Abstr. 36, 5178 (1942).

[8] H. Schmid und P. Cerutti, Helv. 47, 203 (1964).

[9] K. Shozo, N. Junichi und J. Eiji, Denki Kagaku 40, 708 (1972); Chem. Abstr. 78, 91770a (1973).

[10] A.T. Nielsen, J. Org. Chem. 35, 2498 (1970).

[11] Y. Nakamura, J. Zsindely und H. Schmid, Heterocycles 5, 427 (1976).

[12] H.P. Becker und W.P. Neumann, J. Organometal. Chem. 37, 57 (1972).

[13] E. Hayashi, H. Makino, T. Higashino, Yakugaku Zasshi 94, 1041 (1974); Chem. Abstr. 81, 151955p (1974).

[14] A.J. Clarke, S. McNamara und O. Meth-Cohn, Tetrahedron Letters 1974, 2373.

[15] F.H. Case, J. Org. Chem. 17, 471 (1952).

[16] I. Matsuo, T. Takahashi und S. Ohki, Yakugaku Zasshi 83, 518 (1963), Chem. Abstr. 59, 7483 (1963).

[17] R.A. Henry und C.A. Heller, J. Luninescene 4, 105 (1971).

[18] R.A. Henry, A.T. Nielsen und D.W. Moore, J. Org. Chem. 37, 3206 (1972).

[19] S.F. Mason und D.R. Roberts, Chem. Commun. 1967, 476.

[20] A.R. Battersby, Oxydative Coupling of Phenols, W.J. Taylor, A.R. Battersby und Marcel Dekker, Inc. New York, 1967.

[21] T. Kametani und K. Fukumoto, Synthesis 1972, 657.

[22] T. Kametani, K. Fukumoto und F. Satoh, Bioorganic Chemistry, 3, 430 (1974)

[23] T. Kametani und K. Fukumoto, Heterocycles 1, 129 (1973).

[24] T. Kametani und K. Fukumoto, Heterocycles 8, 465 (1977).

[25] P.D. Mc Donald und G.A. Hamilton, Oxidation in Organic Chemistry Part B, Ed.W. Trahanowsky, Academic Press 1973.

[26] D.H.R. Barton, G.W. Kirby, W. Steglich und G.H. Thomas, Proc. Chem. Soc. 1963, 203.

[27] D.H.R. Barton, D.S. Bhakuni, R. James und G.W. Kirby, J. Chem. Soc. (C) 1967, 128.

[28] W.W.-C. Chan und P. Maitland, J. Chem. Soc. (C) 1966, 753.

[29] H. Jackson und J.A. Martin, J. Chem. Soc. (C) 1966, 2061.

[30] T. Kametani, K. Fukumoto, A. Kozuka, H. Yagi und M. Koizumi, J. Chem. Soc. (C) 1969, 2034.

[31] T. Kametani, A. Kozuka und K. Fukumoto, J. Chem. Soc. (C) 1971, 1021.

[32] T. Kametani, K. Fukumoto, K. Kigasawa und K. Wakisaka, Chem. Pharm. Bull. 19, 714 (1971).

[33] B. Franck, G. Dunkelmann und H.J. Lubs, Angew. Chem. 79, 1066 (1967).

[34] M.A. Schwartz, Synth. Commun. 3, 33 (1973).

[35] M.A. Schwartz und I.S. Mami, J. Amer. Chem. Soc. 97, 1239, (1975).

[36] J.M. Bobbitt, I. Noguchi, R.S. Ware, K.N. Chiong und S.J. Huang, J. Org. Chem. 40, 2924 (1975).

[37] T. Kametani, M. Ihara, M. Takemura, Y. Satoh, H. Terasawa, Y. Ohta, K. Fukumoto und K. Takahashi, J. Amer. Chem. Soc. 99, 3805 (1977).

[38] B. Franck und L.-F. Tietze, Angew. Chem. 79, 815 (1967).

[39] A.R. Battersby, T.J. Brocksom und R. Ramage, Chem. Commun. 1969, 464.

[40] T. Kametani, R. Charubala, M. Ihara, M. Koizumi, K. Takahashi und K. Fukumoto, J. Chem. Soc. (C) 1971, 3315.

[41] S.M. Kupchan, Ch.K. Kim und J.T. Lynn, Chem. Commun. 1976, 86.

[42] S.M. Kupchan und A. Liepa, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4062 (1973).

[43] S.M. Kupchan, O.P. Dhingra und Ch.K. Kim, J. Org. Chem. 41, 4049 (1976).

[44] M.A. Schwartz, B.F. Rose und B. Vishnuvajjala, J. Amer. Chem. Soc. 95, 612 (1973).

[45] E. Kotani und S. Tobinaga, Tetrahedron Letters 48, 4759 (1973).

[46] L.L. Miller, F.R. Stermitz und J.R. Falck, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2651 (1973).

[47] T. Kametani, K. Shishido und S. Takano, J. Heterocyclic Chemistry 12, 305 (1975).

[48] J.R. Falck, L.L. Miller und F.R. Stermitz, Tetrahedron 30, 931 (1974).

[49] S. Tobinaga, Bioorganic Chemistry 4, 110 (1975).

[50] M.S. Kupchan und Ch.K. Kim, J. Amer. Chem. Soc. 97, 5623 (1975).

[51] S.M. Kupchan, V. Kameswaran, J.T. Lynn, D.K. Williams und A.J. Liepa, J. Amer. Chem. Soc. 97, 5622 (1975).

[52] L.L. Miller, F.R. Stermitz, J.Y. Becker und V. Ramachandran, J. Amer. Chem. Soc. 97, 2922 (1975).

[53] S.M. Kupchan, A.J. Liepa, V. Kameswaran und R.F. Bryan, J. Amer. Chem. Soc. 95, 6861 (1973).

[54] J. Hartenstein und G. Satzinger, Angew. Chemie 89, 739 (1977).

[55] S.M. Kupchan und Ch.K. Kim, J. Org. Chem. 41, 3210 (1976).

[56] A.McKillop, A. Turell und E.C. Taylor, J. Org. Chem. 42, 764 (1977).

[57] E.C. Taylor, J.G. Andrade und A. McKillop, Chem. Commun. 1977, 538.

[58] O. Hoshino, T. Toshioka und B. Umezawa, Chem. Commun. 1971, 1533.

[59] H. Hara, O. Hoshino und B. Umezawa, Chem. Pharm. Bull. 24, 262 (1976).

[60] H. Hara, O. Hoshino und B. Umezawa, Heterocycles 5, 213 (1976).

[61] C.F. Lane, Synthesis 1975,135.

[62] J. Knabe, Arch. Pharm. 1959, 652.

[63] J.S. Buck, J. Amer. Chem. Soc. 56, 1769 (1934).

[64] S.M. Kupchan, O.P. Dhingra, Ch.K. Kim und V. Kameswaran, J. Org. Chem. 41, 4047 (1976).
S.M. Kupchan, O.P. Dhingra und Ch.K. Kim, Chem. Commun. 1977, 847.
S.M. Kupchan, O.P. Dhingra, Ch.K. Kim und V. Kameswaran, J. Org. Chem. 43, 2521 (1978).

[65] A.W. Sangster und K.L. Stuart, Chem. Rev. 65, 69 (1965).

[66] K.L. Stuart, Chem. Rev. 71, 47 (1971).

CURRICULUM VITAE

Am 18. September 1942 wurde ich, Marc-André Siegfried als Bürger von Zofingen geboren. Nach drei Jahren Gymnasium Dr. Buchmann in Zürich und dreijähriger Vorbereitung am Institut Minerva erlangte ich im Herbst 1962 die Maturität Typus B.

Einem anfänglichen Studium an der philosophischen Fakultät I der Universität Zürich folgte im Herbst 1963 die Immatrikulation an die philosophische Fakultät II, wo ich mit dem Chemie-Studium begann. Ich hörte Vorlesungen und besuchte Uebungen bei folgenden Professoren: Burla, Chen und Hadorn (Zoologie), van der Waerden (Mathematik), Meyer und Waldner (Physik), Bernauer, Dreiding, Eugster, Fischer, Hansen, Hediger, Hesse, Labhart, Ludwig, Oswald, von Philipsborn, Schmid, Schumacher, Viscontini und Werner (Chemie).

Von 1971-1972 entstand unter der Leitung von Herrn Professor A.S. Dreiding die Diplomarbeit. Vom Frühjahr 1973 bis Herbst 1975 arbeitete ich auf dem Gebiet der Synthese von Betalain-artigen Farbstoffen. Die vorliegende Arbeit begann ich im Anschluss daran und führte sie im Sommer 1978 zu Ende. Am 30. Juni 1978 bestand ich das Promotionsexamen. In der Zeit vom Mai 1973 bis Oktober 1978 war ich als Assistent am organisch-chemischen Institut der Universität Zürich tätig.